

Das Spätrezidiv des Hodentumors –  
eine retrospektive Analyse des Krankengutes der Urologischen  
Universitätsklinik Bonn im Literaturvergleich

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Martin Erich Lipphardt  
aus Dortmund

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Albers
2. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Wernert

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.09.2008

Aus der Urologischen Klinik der Universität Bonn  
Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.C. Müller

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## **Widmung**

Meinen Eltern und meinen Schwestern Julia und Sarah.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1 Epidemiologie	13
1.2 Ätiologie	14
1.3 Diagnostik	15
1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung	15
1.3.2 Sonographie	15
1.3.3 Ablatio testis	16
1.3.4 Computertomographie	16
1.3.5 Tumormarker	16
1.3.6 Stadieneinteilung	17
1.4 Einteilung und Klassifikation von Hodentumoren	21
1.4.1 Histologische Klassifikation und Nomenklatur	21
1.4.2 Morphologie und Histologie von Keimzelltumoren	22
1.4.2.1 Seminome	22
1.4.2.2 Nichtseminome	23
1.4.2.2.1 Embryonales Karzinom	23
1.4.2.2.2 Dottersacktumor	23
1.4.2.2.3 Chorionkarzinom	23
1.4.2.2.4 Teratom	24
1.5 Metastasierung	24
1.6 Therapie	25
1.6.1 Ablatio testis	25
1.6.2 Seminome	26
1.6.2.1 Stadium I	26
1.6.2.2 Stadium IIA/B	27
1.6.2.3 Stadium IIC und III	27
1.6.3 Nichtseminome	27
1.6.3.1 Stadium I	27

1.6.3.2	Stadium IIA/B	28
1.6.3.3	Stadium IIC und III	28
1.7	Heilungsraten und Rezidive	29
1.8	Zielsetzung	31
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Primärtumor	34
3.1.1	Alter	34
3.1.2	Histologie	35
3.1.3	Stadium	36
3.1.4	Tumormarker	36
3.1.5	Therapie	37
3.2	Spätrezidiv	38
3.2.1	Alter	38
3.2.2	Häufigkeit	38
3.2.3	Intervall	39
3.2.4	Histologie	39
3.2.5	Detektion	40
3.2.6	Tumormarker	40
3.2.7	Lokalisation	41
3.2.8	Symptomatologie	41
3.2.9	Therapie	42
3.2.10	Rezidiv nach einem Spätrezidiv	42
3.2.11	Therapieergebnisse	43
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1	Literaturübersicht	45
4.2	Häufigkeit	46
4.3	Intervalldauer	47
4.4	Lokalisation	49
4.5	Symptomatologie	49
4.6	Tumormarker	50
4.7	Histologie	51

4.8	Risikofaktoren und Prognose	52
4.9	Therapie und Heilungsraten	53
4.10	Neue Definition des Spätrezidivs	55
4.11	Rückschlüsse auf die Primärtherapie	56
4.12	Rückschlüsse auf die Nachsorge	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AWD	alive with disease
AFP	Alpha-Fetoprotein
Chorio	Choriokarzinom
ChTh	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DOD	death of disease
DOoR	death of other reason
EC	Embryonalzellcarcinom
f/u	follow up (=Nachsorge)
GCT	germ cell tumor
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDChTh	Hochdosis-Chemotherapie
IGCCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
k.A.	keine Angaben
LDH	Lactatdehydrogenase
LR	Late Relapse (=Spätrezidiv)
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
NED	no evidence of disease
NSGCT	nonseminomatous germ cell tumor
Op.	Operation
Pat.	Patienten
PBA	Cisplatin, Etoposid, Adriablastin
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PNET	primitiv neuroektodermaler Tumor
PVB	Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin
RPLND	retroperitoneal lymph node dissection
RLA	retroperitoneale Lymphadenektomie
RTR	Residualtumorresektion
SD	Standardabweichung



SGCT	seminomatous germ cell tumor
TCI	Taxol, Cisplatin, Ifosfamid
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
Ter	Teratom
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
UICC	Union International Contre le Cancer

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Lugano-Klassifikation Seite 18
Tabelle 2	UICC-TNM-Klassifikation maligner Hodentumoren Seite 19
Tabelle 3	Definition von Prognosegruppen fortgeschritten metastasierter Hodentumoren nach den Kriterien der IGCCCG Seite 20
Tabelle 4	WHO-Klassifikation der Hodentumoren Seite 22
Tabelle 5	Rezidivlokalisationen und –raten unterschiedlicher Behandlungsgruppen Seite 30
Tabelle 6	Alter bei Erstdiagnose des Primärtumors Seite 34
Tabelle 7	Histologieverteilung des Primärtumors Seite 35
Tabelle 8	Histologien der Primärtumoren in der NSGCT-Gruppe Seite 35
Tabelle 9	Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Seite 36
Tabelle 10	Stadienverteilung nach der IGCCCG-Klassifikation für SGCT-/NSGCT-Patienten Seite 36
Tabelle 11	Tumormarkerverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Seite 37
Tabelle 12	Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Seite 37
Tabelle 13	Applizierte Chemotherapien in der NSGCT-Gruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Seite 38
Tabelle 14	Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Spätrezidivs Seite 38

Tabelle 15	Dauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs Seite 39
Tabelle 16	Histologie des Spätrezidivs Seite 39
Tabelle 17	Detektion des Spätrezidivs Seite 40
Tabelle 18	Tumormarker zum Zeitpunkt des Spätrezidiv Seite 40
Tabelle 19	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt des Spätrezidiv Seite 41
Tabelle 20	Symptome zum Zeitpunkt des Spätrezidivs Seite 41
Tabelle 21	Therapie des Spätrezidivs Seite 42
Tabelle 22	Verwendete Chemotherapieprotokolle bei der Behandlung des Spätrezidivs Seite 42
Tabelle 23	Anzahl der Rezidive nach einem Spätrezidiv Seite 43
Tabelle 24	Intervalldauer zwischen Spätrezidiv und Auftreten eines erneuten Rezidiv und die Therapie des Spätrezidivs Seite 43
Tabelle 25	Therapieausgang des Spätrezidivs Seite 44
Tabelle 26	Häufigkeit der Spätrezidive bei Seminomen Seite 46
Tabelle 27	Häufigkeit der Spätrezidive bei Nichtseminomen Seite 47
Tabelle 28	Häufigkeit der Spätrezidive aller GCT Seite 47
Tabelle 29	Intervalldauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs bei SGCT Seite 48
Tabelle 30	Intervalldauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs bei NSGCT Seite 48

Tabelle 31	Lokalisation des Spätrezidivs aller GCT Seite 49
Tabelle 32	Häufigkeit von symptomatischen Patienten zum Zeitpunkt des Spätrezidivs Seite 50
Tabelle 33	Häufigkeit erhöhter Tumormarker in GCT zum Zeitpunkt des Spätrezidivs Seite 50
Tabelle 34	Karzinom-/Teratomverteilung in der Histologie von Spätrezidiven Seite 52
Tabelle 35	Krankheitsfreies Überleben nach der Behandlung eines Spätrezidivs im Literaturvergleich Seite 55
Tabelle 36	Nachsorgeschema für SGCT-Stadium I im Überwachungsprotokoll Seite 58
Tabelle 37	Nachsorgeschema für SGCT-Stadium I nach Bestrahlung oder Chemotherapie Seite 58
Tabelle 38	Nachsorgeschema für SGCT-Stadium IIA und IIB nach Bestrahlung Seite 58
Tabelle 39	Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium I im Überwachungsprotokoll Seite 59
Tabelle 40	Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium I nach RPLND oder adjuvanter Chemotherapie Seite 59
Tabelle 41	Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium IIA und IIB nach RPLND und Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie Seite 59
Tabelle 42	Nachsorgeschema für fortgeschrittene SGCT und NSGCT ( $\geq$ IIC) Seite 59

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Hodentumors in der Bundesrepublik Deutschland lässt sich aufgrund fehlender statistischer Erhebungen nicht konkretisieren. Im nationalen Krebsregister der ehemaligen DDR wurde von 1956-1973 eine Steigerung der Inzidenz von 1,5 auf 4,0/100000 Männer festgestellt (Berndt et al., 1982). Da auch international bis heute eine zunehmende Tendenz beobachtet wird, lässt sich bei gleicher Steigerungsrate die heutige Inzidenz auf 6,5/100000 Männer hochrechnen. Die Anzahl der Neuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2002 lag bei 4341, zwanzig Jahre zuvor lag sie noch bei 2995. Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 10,8 bzw. 8,0 pro 100.000 Männern (Daten des Robert-Koch-Instituts). Altersstandardisierte Inzidenzen variieren im europäischen Kontinent erheblich. Im schweizerischen Graubünden beträgt die Inzidenz von Hodentumoren 10,3, ähnlich hoch liegen die Inzidenzen in Dänemark (9,2) und in Norwegen (8,0). Vergleichsweise niedrige Inzidenzen finden sich in Finnland (2,5) und im spanischen Zaragoza (1,5) (Parkin et al., 1997). Die aktuelle Inzidenz von Hodentumoren in den USA beträgt 5,8 pro 100.000 Männern, die altersstandardisierte Erkrankungsrate beträgt 5,4 pro 100.000 Männern (Ferlay et al., 2004). Sie ist signifikant höher als die Inzidenz unter den Farbigen Nordamerikas mit 1,0/100000 (Miller et al., 1993). In Verbindung mit einem gehäuftem Auftreten des Hodentumors in ebenfalls genetisch homogenen Bevölkerungsgruppen (z.B. Stamm der Maori in Neuseeland) lassen diese Beobachtungen auf eine genetische bzw. ethnische Ursache der Tumorerkrankung schließen (Wilkinson et al., 1992).

Trotz der niedrigen Inzidenz des Hodentumors im Vergleich zu wesentlich häufigeren Tumoren, wie des Kolonkarzinoms und des Bronchialkarzinoms, ist der Hodentumor der häufigste maligne Tumor bei Männern in der Altersgruppe zwischen 15 und 44 Jahren (Ferlay et al., 2004). Unterschiede bezüglich der Altersgipfel in den beiden Untergruppen des Hodentumors, des Seminoms und des Nichtseminoms, liegen vor. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei den Seminomen zwischen 35 bis und 39 Jahren, bei Nichtseminomen zwischen 24 und 28 Jahren. (Weißbach und Albers, 2001). So erkrankten 70% aller Patienten zwischen dem 20.

und 40. Lebensjahr. Nur 10% sind jünger und nur 20% älter (Weißbach und Bussar-Maatz, 1996).

## **1.2 Ätiologie**

Es gibt bisher keine gesicherte Ursache der germinalen Hodentumoren. Klinisch und epidemiologisch konnten Risikofaktoren gesichert werden, die als Ausdruck eines erhöhten Erkrankungsrisikos gelten und nur zum Teil pathogenetisch interpretierbar sind.

Zu den gesicherten Risikofaktoren, die zu einer Entwicklung eines Hodentumors prädisponieren, zählen der ipsilaterale Malescensus testis. Der Malescensus testis ist mit einem etwa 4-8-fach erhöhten relativen Risiko, einen malignen Hodentumor zu entwickeln, verbunden (Giwerzman et al., 1987). Hodentumorpatienten entwickeln zudem in 5% der Fälle ein Karzinom im kontralateralen Hoden (Dieckmann et al., 1986).

Hodentumoren treten familiär gehäuft auf (Dieckmann und Pichlmeier, 1997; Rapley et al., 2004). Homozygote und heterozygote Zwillinge zeigen eine Konkordanz in der Entwicklung von uni- und bilateralen Tumoren. Diese Tumoren haben die gleiche genetische Prädisposition wie familiäre Tumoren (Nicholson et al., 1995). Aus den bislang vorliegenden Daten über die Häufigkeit bilateraler Erkrankungen bei Patienten mit sporadischen (ca. 5%) und familiären Hodentumoren (ca. 14%) folgern sowohl Heimdal et al. (1997) als auch Nicholson et al. (1995), dass ein rezessiver Vererbungsmodus bei bis zu 33% der Patienten vorliegen könnte. Das höchste Risiko, an einem Hodentumor zu erkranken, besteht für die Brüder der Betroffenen (relatives Risiko 10). Davon gefolgt sind die Söhne (relatives Risiko 5,7) und die Väter (relatives Risiko 2-4,3) (Westergaard et al., 1996).

Auch dem Östrogenlevel während der embryonalen Gonadenentwicklung wird in der Pathogenese des Hodentumors ein Risiko zugeschrieben. Die Theorie nimmt an, dass ein relativer Östrogenüberschuss während der embryonalen Gonadenentwicklung zu einer Fehlsteuerung der Keimzellentwicklung führt und die Entwicklung zu einem Hodentumor begünstigt (Depue et al., 1983; Moss et al., 1986).

Eine Korrelation zwischen dem Vorkommen bestimmter HLA-Antigene und dem Auftreten von Keimzelltumoren, was ebenfalls für eine genetische Ursache sprechen würde, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Tumor auslösende N-, H- der KRAS-Genmutation,

die auch bei anderen Tumoren diskutiert wird und auch teilweise Bestätigung fand, konnte bisher für Keimzelltumoren nicht nachgewiesen werden (Olie RA et al., 1995).

## **1.3 Diagnostik**

### **1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Für die genaue Diagnostik und Stadieneinteilung der Hodentumore sind, neben der histologischen Beurteilung, mehrere diagnostische Schritte und Untersuchungen notwendig. Das klassische Leitsymptom des Hodentumors ist die schmerzlose Größenzunahme des Hodens mit einer tastbaren Knotenbildung innerhalb des Hodens oder an seiner Oberfläche. Bei der Anamneseerhebung ist gezielt nach einem Malescensus testis, einer kontralateralen Orchiectomie und dem Vorkommen von Hodentumoren in der Familie zu fragen.

Bei der klinischen Untersuchung werden durch die bimanuelle Palpation die Größe des Hodens, seine Konsistenz und die Oberfläche untersucht. Nebenhoden und Samenstrang können digital separiert werden. Bei schlanken Patienten können auch große regionäre Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum getastet werden. Abschliessend werden die Supraclaviculargruben palpiert, um juxta-regionäre Metastasen an der Mündungstelle des Ductus thoracicus in den Venenstern zu erfassen.

Neurologische Symptome können ein Hinweis auf eine stattgehabte intracranielle Metastasierung sein, wie sie beim Chorionkarzinom häufig vorkommt. Bei entsprechenden Symptomen sollten eine Schädel-Computertomographie und eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden (Höffken et al., 1988).

### **1.3.2 Sonographie**

Eine leicht durchführbare bildgebende Untersuchung stellt die hochauflösende skrotale Sonographie mit 5-10 MHz dar. Die skrotale Sonographie differenziert zwischen zystischen und soliden sowie extra- und intratestikulären Läsionen. Eine Unterscheidung benignen oder malignen Veränderungen ist nicht möglich. Intratestikuläre Veränderungen des Reflexmusters sind allerdings hinweisend auf ein tumoröses Geschehen (Kratzik et al., 1988). Intratubuläre Mikroverkalkungen, wie sie bei der Frühform des Keimzelltumors, der intraepithelialen

Neoplasie, vorkommen, ergeben das sonographische Bild eines „Schneegestöbers“. Bei differentialdiagnostischen Schwierigkeiten kann eine MRT zur Klärung eines tumorösen oder entzündlichen Geschehens hilfreich sein.

### 1.3.3 Ablatio testis

Besteht aufgrund eines positiven Tastbefundes und einer auffälligen Sonographie der Verdacht auf einen Hodentumor, erfolgt der gleichsam diagnostische als auch therapeutische Schritt der Hodenfreilegung über einen hohen, inguinalen Zugangsweg mit nachfolgender Orchiektomie. Ist die Tumordiagnose unsicher, kann der Verdacht durch eine intraoperativ durchgeführte Schnellschnittuntersuchung abgesichert werden.

Die Ablatio testis ist in nahezu allen klinischen Stadien des Hodentumors obligate Erstmassnahme. Die Ergebnisse der anschließenden histologischen Untersuchungen entscheiden über das weitere therapeutische Vorgehen.

### 1.3.4 Computertomographie

Die Durchführung einer Computertomographie des Thorax und des Abdomen ist im Rahmen des Stagings obligat. Hiermit lassen sich vor allem mediastinale, retrocrurale und retroperitoneale Lymphknoten sowie Lunge und Leber beurteilen. Lymphknotenmetastasen können in der CT aber erst als solche erkannt werden, wenn sie eine Größe von mindestens 0,5-1 cm erreicht haben. Aus diesem Grund muss bei der CT-Untersuchung in 20% mit falsch-negativen Befunden gerechnet werden (Donohue et al., 1995).

### 1.3.5 Tumormarker

Eine wichtige Rolle bei Therapieverlauf und Nachsorge von Hodentumoren spielen die onkofetalen Tumormarker alpha-Fetoprotein (AFP), beta-HCG (Human Chorion Gonadotropin) sowie der tumorsekretorische Marker Laktatdehydrogenase (LDH). Die erste Bestimmung dieser Parameter sollte bereits vor einer Orchiektomie erfolgen, um eine Verlaufskontrolle zu ermöglichen. Die Verlaufskontrolle gibt wichtige Anhaltspunkte über den Therapieerfolg, über das Therapieversagen oder stellt ein Hinweis dar für ein Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiverkennung). Der Nachweis erhöhter Tumormarker im Rahmen der Nachsorge ist hinweisend auf das Vorhandensein von vitalen Tumorzellen.



Bei ca. 85% aller Patienten mit einem metastasierenden NSGCT ist mindestens einer der Marker erhöht (Schmoll, 1993).

Das alpha-Fetoprotein ist ein Glykoprotein, das physiologisch während der Schwangerschaft vom Dottersack, vom Gastrointestinaltrakt und der Leber gebildet wird. Bei den Keimzelltumoren, die als ein neoplastisches Abbild fetaler Strukturen gesehen werden können, wird das AFP vor allem in den Zellen des Dottersacktumors und des embryonalen Karzinoms produziert. Beim Seminom kommt es nicht vor. Wurde eine AFP-Erhöhung bei der Diagnose eines Seminoms bestimmt, ist von nichtseminomatösen Bestandteilen im histologischen Präparat auszugehen. Die Höhe des AFP (Normalwert 7-10 U/l) korreliert mit der Tumormasse. Die Halbwertszeit des alpha-Fetoproteins beträgt 5 Tage. Isolierte AFP-Anstiege findet man außerdem bei Lebererkrankungen, z.B. beim hepatocellulären Carcinom.

Das HCG (Human Chorion Gonadotropin) ist ein Glykoprotein, das aus einer alpha- und beta-Polypeptidkette besteht und von trophoblastischen Zellen gebildet wird. Beim Hodentumor wird das beta-HCG vor allem von den synzytiotrophoblast-ähnlichen Zellen des Chorionkarzinoms gebildet und erreicht dann oft sehr hohe Serumkonzentrationen von über 100.000 U/l (Normalwert bis 5U/l). Die anderen histologischen Subtypen können ebenfalls beta-HCG synthetisieren, allerdings werden in diesen Fällen selten extrem hohe Werte erreicht. Beta-HCG hat eine biologische Halbwertszeit von 24 Stunden.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist zwar ein unspezifischer Tumormarker, gilt jedoch vor allem beim fortgeschrittenen Seminom als wertvolle Hilfe für das Therapiemonitoring und die anschließende Verlaufskontrolle. Da es mit der Tumormasse korreliert, ist es ein wichtiger prognostischer Faktor in der Beurteilung fortgeschrittener Tumoren (Weißbach und Bussar-Maatz, 1993).

### 1.3.6 Stadieneinteilung

Das Ziel jeder Stadieneinteilung ist es, Patientengruppen mit jeweils vergleichbaren Erkrankungscharakteristika (Primärhistologie, Ausmaß der Erkrankung, Prognosefaktoren) zu generieren, um stadienadaptiert den Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können. Auf diese Weise werden überflüssige Therapien („overtreatment“) vermieden und Behandlungsergebnisse vergleichbar gemacht.

Von den zahlreichen, über Jahrzehnten entwickelten Klassifikationen, sind heute im Wesentlichen 3 Klassifikationen im klinischen Gebrauch: Klassifikation von Lugano (Cavalli et al., 1980), der UICC (2002) und die der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG, 1997).

Die 1979 in Lugano erarbeitete Klassifikation trägt den prognostischen Kriterien Rechnung, zumal auch bei den Fernmetastasen die Gesamttumormasse in die Klassifikation einfließt.

Tabelle 1

Lugano-Klassifikation (Cavalli et al., 1980)

Stadium	Definition
<b>I</b>	Tumor auf den Hoden begrenzt
<b>II</b>	retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit <b>A</b> Lymphknoten < 2 cm <b>B</b> Lymphknoten 2-5 cm <b>C</b> Lymphknoten > 5 cm
<b>III</b>	Organmetastasen oder Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells

Das von der UICC nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten entwickelte TNM-System beschreibt in einer knappen Formel den Primärtumor (T), das Ausmaß der retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung (N) und das etwaige Vorliegen von Fernmetastasen (M) (Sobin und Wittekind, 2002). Durch die Integration der vaskulären Invasion und der prätherapeutischen Tumormarker hat die TNM-Klassifikation eine prognostische Beurteilung erlangt. Die Stadieneinteilung der UICC entspricht somit den erforderlichen Prognosekriterien und sollte für die klinische-pathologische Klassifikation der Tumoren bevorzugt verwendet werden.

Tabelle 2

UICC-TNM-Klassifikation maligner Hodentumoren (Sobin und Wittekind, 2002)

Stadium	Definition
<b>pTX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden (falls keine radikale Orchiektomie durchgeführt wurde, findet die Notation TX Anwendung)
<b>pT0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor, z.B. histologische Narbe im Hoden
<b>pT1</b>	Tumor begrenzt auf den Hoden und Nebenhoden <u>ohne</u> Infiltration von Blut- oder Lymphgefäßen; Tumor kann die Tunica albuginea, aber nicht die Tunica vaginalis infiltrieren
<b>pT2</b>	Tumor begrenzt auf den Hoden und Nebenhoden <u>mit</u> Infiltration von Blut- oder Lymphgefäßen oder Tumor mit Infiltration der Tunica albuginea und der Tunica vaginalis
<b>pT3</b>	Tumor infiltriert Samenstrang mit <u>oder</u> ohne Infiltration von Blut <u>oder</u> Lymphgefäßen
<b>pT4</b>	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne Infiltration von Blut- und Lymphgefäßen
<b>pNX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>pN0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>pN1</b>	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
<b>pN2</b>	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder mehr als 5 positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung
<b>pN3</b>	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Die Klassifikation der IGCCCG bezieht sich auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Stadium  $\geq$  II) des Keimzelltumors. In ihr werden drei prognostisch unterschiedliche Gruppen unterschieden, wobei insbesondere die Topographie der Metastasen, das Tumolvolumen und vor allem die Höhe der Tumormarker als Einteilungskriterien verwandt werden. Die Gruppe mit guter Prognose hat eine Überlebenschance von über 95%, die Gruppe mit intermediärer Prognose 80% und die Gruppe mit schlechter Prognose nur noch ca. 45-50% (IGCCCG, 1997).

Tabelle 3

Definition von Prognosegruppen fortgeschrittener metastasierter Hodentumoren nach den Kriterien der IGCCCG (1997)

**"Gute Prognose"**

<b>NSGCT</b>	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor "günstige" Markerkonstellation (AFP < 1000 ng/ml, HCG < 5000 U/l) keine extrapulmonalen Organmetastasen
<b>SGCT</b>	jegliche Primärlokalisation keine extrapulmonalen Metastasen normales AFP, jedes HCG

**"Intermediäre Prognose"**

<b>NSGCT</b>	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor "intermediäre" Markerkonstellation (AFP 1000-10000 ng/ml, HCG 5000-50000 IU/l) keine extrapulmonalen Organmetastasen
<b>SGCT</b>	jegliche Primärlokalisation extrapulmonale Metastasen normales AFP, jedes HCG

**"Schlechte Prognose"**

<b>NSGCT</b>	extragonadaler mediastinaler Primärtumor "ungünstige" Markerkonstellation (AFP > 10000 ng/ml, HCG > 50000 U/l) extrapulmonale Organmetastasen
<b>SGCT</b>	keine

## 1.4 Einteilung und Klassifikation der Hodentumoren

Hodentumoren teilen sich in Keimzell- und Nichtkeimzelltumoren auf. Keimzelltumoren sind mit 95% die häufigsten Hodentumoren und teilen sich ihrerseits in Seminome und Nichtseminome auf. Zu den Nichtkeimzelltumoren gehören Tumoren des gonadalen Stroma (Leydig-Zell-Tumore), des Gangsystems (Tubuli seminiferi, Rete testis, Ductus epididymidis und Ductus deferens) und des fibrovaskulären und muskulären Stützgewebes.

Die häufigeren Hodentumore sind die Keimzelltumore, die im folgenden Text subsummierend als Hodentumor bezeichnet werden und sich in die Gruppen SGCT und NSGCT unterteilen.

### 1.4.1 Histologische Klassifikation und Nomenklatur der Keimzelltumoren

Die heute am häufigsten benutzte Klassifikation ist im Jahre 1977 von der WHO veröffentlicht und wurde von Eble et al. (2004) überarbeitet. Diese Klassifikation wiederum basierte auf einer Grundlage von Friedman und Moore (1946), sie erfuhr im Laufe der Zeit mehrere Modifizierungen und Weiterentwicklungen: durch Dixon and Moore (1952), Melicow (1955), Mostofi und Price (1973) und durch Mostofi und Sesterhenn (1993).

Die Klassifikation von Dixon und Moore beschrieb bereits im Jahre 1952 alle wichtigen Tumorarten: Seminome, embryonale Karzinome, Teratome, Chorionkarzinome und Teratokarzinome. Später wurde in dieser Klassifikation noch der Dottersacktumor ergänzt. Die Klassifikation von Mostofi und Sesterhenn (1993) geht von der Keimzelltheorie aus, welche besagt, dass alle Keimzelltumore aus einer Vorläufer-Keimzelle entstehen, die sich zunächst zu einer Seminomzelle oder zu einer undifferenzierten Zelle der Embryonalzellkarzinomgruppe entwickelt. Hier erfolgt dann eine weitere Differenzierung zur embryonalen oder extraembryonalen Gruppe und zur Entwicklung von Teratomen mit verschiedener Beteiligung der einzelnen Keimblätter, zu Choriokarzinomen und Dottersacktumoren.

Die WHO-Klassifikation teilt alle Tumore zunächst in zwei Hauptgruppen ein: In Tumoren, die nur aus einem histologischen Typ bestehen, und in die kombinierten Tumoren, d.h. in Tumoren, die aus morphologisch und histogenetisch verschiedenen Tumoranteilen zusammengesetzt sind. Da bei dieser Klassifikation der Keimzelltumoren alle im Tumor enthaltenen Tumoranteile berücksichtigt und klassifiziert werden, ist diese Klassifikation

vorzuziehen. Nur durch die vollständige Dokumentation aller Tumoranteile können diese auch bei Behandlung und Therapie berücksichtigt werden, da sich aus den verschiedenen Tumoranteilen unterschiedliche Prognosen und Therapien ergeben.

In der neuen WHO-Klassifikation von 2004 werden Teratome nicht mehr als reif und unreif unterteilt, sondern nur noch zwischen Teratomen und Teratomen mit maligner Entartung unterschieden.

Tabelle 4

WHO-Klassifikation der Hodentumoren (Eble et al., 2004)

A) Prämaligne Läsion (TIN)
B) Tumoren eines histologischen Types
1. Seminom
2. Spermatozystisches Seminom
3. Embryonales Karzinom
4. Dottersacktumor
5. Polyembryom
6. Trophoblastische Tumor
Chorionkarzinom
Trophoblastischer Plazentatumor
7. Teratom
Teratom mit maligner Entartung
C) Tumoren mit mehr als einem histologischen Typ

#### 1.4.2 Morphologie und Histologie der Keimzelltumoren

##### 1.4.2.1 Seminome

Das reine Seminom hat einen Anteil von ca. 50-55% an allen Keimzelltumoren. Bei erwachsenen Männern mit einem Altersgipfel von 35 bis 39 Jahren ist es der häufigste histologische Typ (Schmoll, 1993).

Das klassische Seminom ist der häufigste isoliert vorkommende Tumortyp. Histologisch charakteristische Merkmale sind runde bis polygonale Zellen mit glykogen- und lipidhaltigem Zytoplasma und runden bis ovalen Zellkernen. Die gelegentlich eingelagerten Riesenzellen sezernieren teilweise das humane-gonadotropine-Hormon (HCG). Zu der Gruppe der Seminome gehören außerdem das spermatozystische Seminom.

#### 1.4.2.2 Nichtseminome

Fünfundvierzig bis 50% aller Keimzelltumoren sind Nichtseminome. Dieser histologische Typ findet sich am häufigsten bei männlichen Patienten in der Altersgruppe 20 bis 35 Jahren, der Altersgipfel liegt bei 26 Jahren. Histologisch unterscheidet man folgende Subtypen.

##### 1.4.2.2.1 Embryonales Karzinom

Embryonale Karzinome zeigen makroskopisch ausgedehnte, unscharf begrenzte, fleckig-graue Nekrosen mit Einblutungen, mikroskopisch dominieren erhebliche Zell- und Kernpolymorphien. Zahlreiche Mitosen zeigen gehäuft atypische Kernteilungsfiguren. Embryonale Karzinome sind häufig vergesellschaftet mit anderen histologischen Subtypen, die entsprechend als Mischtumore bezeichnet werden. Embryonale Karzinome sind hochmaligne (Richter und Nikodem, 1988).

##### 1.4.2.2.2 Dottersacktumor

Reine Formen des Dottersacktumors finden sich fast ausschließlich im Kindesalter. Im Erwachsenenalter sind sie häufig Bestandteil in Mischtumoren. Histologische Charakteristika sind sinus- und drüsenartige Hohl- und Spalträume, welche von einem hellen, vakuolisierten Epithel ausgekleidet werden. Sie sind eingelagert in ein unreifes embryonales Stroma.

##### 1.4.2.2.3 Chorionkarzinom

Chorionkarzinome in reiner Form sind selten, auch sie sind häufig Bestandteil von kombinierten histologischen Subtypen. Chorioepitheliale Strukturen sind gekennzeichnet durch eine innige Lagebeziehung von Zyto- und Synzytiotrophoblast. Die synzytiotrophoblastischen Riesenzellen produzieren das humane Chorion-gonadotropine Hormon (HCG). Das Chorionkarzinom ist die aggressivste Variante der Keimzelltumoren.

#### 1.4.2.2.4 Teratom

Teratome setzen sich aus Elementen aller drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm, Ektoderm) zusammen. Die einzelnen Anteile können in unterschiedlichen Reifegraden vorkommen, reife Teratome zeigen hohe Differenzierungen und zum Teil einen organoiden Aufbau. Die Zysten können von respiratorischen, enteralem oder Plattenepithel ausgekleidet werden. Bei den mesodermalen Anteilen herrschen Bindegewebe und glattes Muskelgewebe vor. Reine Teratome stellen ca. 3% aller Keimzelltumoren bei den Erwachsenen und ca. 40% bei Kindern. Frühere Klassifikationen unterschieden zwischen reifen und unreifen Teratomen (Mellin et al., 1982). In der aktuellen WHO-Klassifikation werden Teratome von Teratomen mit maligner Entartung differenziert (Eble et al., 2004).

Reife Teratome zeigen eine hohe Differenzierung, das Gewebe hat organoiden Charakter und kann dem Gastrointestinaltrakt, dem Gehirn, dem Auge, dem Pankreas, der Prostata, der Speicheldrüse oder anderen Organen zugeordnet werden (Weißbach und Bussar-Maatz, 1993).

### 1.5 Metastasierung

Keimzelltumoren metastasieren vorwiegend lymphogen. Eine frühzeitige hämatogene Metastasierung ist charakteristisch für das Chorionkarzinom. Der häufigste Metastasierungsweg führt über die Lymphgefäße, die parallel zu den testikulären Blutgefäßen verlaufen und in Lymphknotenpakete im Bereich des Nierenstieles münden.

Rechtsseitige Hodentumore breiten sich vor allem parakaval, präkaval und interaortokaval vom Nierenstiel bis zur Teilung von Aorta und Vena cava aus. Weiter können präaortale Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior und das rechte iliakale Feld beteiligt sein.

Linksseitige Hodentumore metastasieren primär in die paraaortale und obere präaortale Region. Eine kontralaterale Metastasierung, durch von rechts nach links kreuzende Lymphgefäße, ist möglich, dabei kommen von rechts nach links kreuzende Metastasen häufiger vor als von links nach rechts kommende. Die weitere Metastasierung erfolgt sodann den Lymphknoten des Mediastinums und des linken Venenwinkels (Weißbach et al., 1985).



Fernmetastasen, durch hämatogene Streuung bedingt, können in der Lunge, seltener auch in Leber, Knochen oder Gehirn auftreten. Bereits bei der Erstuntersuchung weisen 50% aller Patienten Metastasen auf, davon entfallen ca. 38% auf Lymphknoten und 13% auf Fernmetastasen (Weißbach und Bussar-Maatz, 1993).

## **1.6 Therapie**

Die Therapieformen für Patienten mit einem seminomatösen und nichtseminomatösen Keimzelltumor unterscheiden sich grundsätzlich. Zur Behandlung des Hodentumors kommen unterschiedliche Therapiemaßnahmen zur Anwendung. Gemeinsam ist bei beiden Tumorentitäten die gleichsam diagnostische als auch therapeutische, an jedem Beginn der Behandlung stehende, Ablatio testis. Die Primärhistologie und die Ergebnisse der Staging-Untersuchungen entscheiden über den weiteren Verlauf der Therapie. Zu den therapeutischen Massnahmen gehören eine abwartende Strategie (wait-and-see), Chemotherapie, Bestrahlung, eine operative Therapie (retroperitoneale Lymphknotenresektion) und im fortgeschrittenen Stadium die Hochdosischemotherapie. Die Behandlung in beiden Gruppen, Seminom und Nichtseminom, erfolgt stadienadaptiert.

### **1.6.1 Ablatio testis**

Bei palpatorisch und sonographisch bestehendem Verdacht auf einen intratestikulären Tumor, werden nach präoperativer Bestimmung der Tumormarker, als erste operative diagnostische und therapeutische Maßnahmen eine inguinale Freilegung des Hodens und gegebenenfalls eine Ablatio testis durchgeführt. Bei unsicherer Tumordiagnose kann der Verdacht durch eine intraoperativ durchgeführte Schnellschnittuntersuchung abgesichert werden.

Bei der Ablatio testis wird durch einen inguinalen Hautschnitt die Externusaponeurose gespalten, der Funiculus spermaticus wird mit einer weichen Klemme abgeklemmt, die Hodenhüllen eröffnet und der Hoden wird inspiziert und palpiert. Bei gesicherter Diagnose wird der M. obliquus internus gespalten, der Ductus deferens von den Vasa spermatica getrennt und der Funiculus spermaticus weit zentral abgesetzt. Die Unterbindung sollte mit nicht-resorbierbarem Fadenmaterial erfolgen, um bei einer anschließenden retroperitonealen Lymphadenektomie die vollständige Resektion des Funiculus spermaticus vom Abdomen her zu ermöglichen (Young et al., 1986).

## 1.6.2 Seminom

### 1.6.2.1 Stadium I

Seminome sind äußerst strahlensensibel. Daher stellt die Bestrahlung von Patienten mit einem seminomatösen Keimzelltumor eine wesentliche Behandlungsform dar. Alternative Behandlungsformen sind die Überwachungsstrategie und die Chemotherapie.

Die Bestrahlung der entsprechenden Lymphabflussgebiete, also der paraaortalen und parakavalen Region, wird mittels eines Linearbeschleunigers mit einer Zielvolumendosis von 26 Gy (Fraktionierung 2 Gy 5 mal/Woche, obere Feldgrenze Oberkante BWK 11, untere Feldgrenze Unterkante LWK 4, laterale Begrenzung Wirbelkörper-Querfortsätze) durchgeführt.

Überwachungsstrategie (surveillance) impliziert, dass die Patienten nach der obligaten Ablatio testis, keine weitere Therapie erfahren, stattdessen in einem engmaschigen Nachsorgeschema beobachtet werden (wait-and-see). Diese Therapieform beruht auf der Tatsache, dass 80% der Patienten im Stadium I aufgrund fehlender Mikrometastasen mit einer Bestrahlung oder Chemotherapie übertherapiert würden (Warde et al., 1998). Dieser Therapieansatz stellt hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt und setzt eine gute Patientencompliance voraus. Die Rezidivrate in der Überwachungsgruppe ist mit 16% mit der Rezidivrate in der Bestrahlungsgruppe vergleichbar (Warde P et al., 2002).

Die Carboplatin-Monotherapie stellt eine weitere Alternative in der Behandlung des Seminoms im Stadium I dar (Krege et al., 1997). Vorteile der Carboplatin-Therapie sollen der systemische Therapieansatz, die kürzeren Behandlungszeiten und die Unabhängigkeit von einem Therapiezentrum für Strahlentherapie sein. In einer randomisierten Studie konnte die Effektivität einer Carboplatin-Monotherapie nachgewiesen werden und stellt daher eine Alternative zur Radiatio dar (Oliver RT et al., 2005).

#### 1.6.2.2 Stadium IIA/B

Die Behandlung des Seminoms im klinischen Stadium IIA/B nach Ablatio testis ist die Bestrahlung der paraaortalen und ipsilateralen iliakalen Lymphknotenstationen mit 30 Gy (IIA) bzw. 36 Gy (IIB) (Schmidtberger et al., 1997).

#### 1.6.2.3 Stadium IIC und III

Die Behandlung der Seminome mit fortgeschrittener Metastasierung (Stadium IIC und höher) orientiert sich an der IGCCCG-Prognoseklassifikation und besteht aus einer induktiven Chemotherapie (IGCCCG, 1997). Somit erfolgt für Patienten im Stadium „gute Prognose“ eine Therapie mit 3 Zyklen PEB und für Patienten im Stadium „intermediäre Prognose“ und „schlechte Prognose“ eine Therapie mit 4 Zyklen PEB. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (Raucheranamnese, Alter >50 Jahre, Lungenerkrankung) sollte eine Chemotherapie mit Ifosfamid statt Bleomycin favorisiert werden (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid).

### 1.6.3 Nichtseminom

#### 1.6.3.1 Stadium I

Für die risikoadaptierte Therapie des nichtseminomatösen Keimzelltumors im Stadium I nach Ablatio testis stehen zwei Behandlungsformen zur Verfügung: Überwachungsstrategie oder eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB (Albers et al., 2005).

Hilfestellung zur Therapieentscheidung bietet der Risikofaktor „Vaskuläre Invasion“. Die vaskuläre Invasion des Primärtumors in Lymph- und/oder Blutgefäße des Hodenparenchyms ist der einzige bisher in prospektiven klinischen Studien untersuchte Risikofaktor für eine Metastasierung (Albers et al., 2003). Besteht eine vaskuläre Invasion, so erhält der Patient eine Chemotherapie, besteht sie nicht, ist eine Überwachungsstrategie gerechtfertigt. Bestehen Vorbehalte gegen diese risikoadaptierte Therapie von Seiten des Patienten oder des behandelnden Arztes, verbleibt die retroperitoneale Lymphknotendisektion als eine Therapieoption (Albers et al., 2005).

Verbesserungen in der Diagnostik und Fortschritte in der chemotherapeutischen Behandlung haben auch in der Behandlung des NSGCT im Stadium I die Einführung einer

Überwachungsstrategie (surveillance) ermöglicht. Retroperitoneale und andere Rezidive werden mit großer Sicherheit rechtzeitig entdeckt und können mit den verbesserten Chemotherapiekonzepten in den allermeisten Fällen geheilt werden. Die Vorteile bestehen in der geringen Morbidität und der erhaltenen Ejakulationsfähigkeit. Eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg dieser Therapie ist aber vor allem eine hohe Compliance des Patienten, die engmaschigen Kontrollen in der Nachsorge durchführen zu lassen und die Bereitschaft, lange Zeit mit der Ungewissheit und Bedrohung durch ein Rezidiv zu leben.

Die adjuvante Chemotherapie in der Behandlung des NSGCT im klinischen Stadium I besteht aus 2 Kursen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin). Vorteile dieser Therapie sind ein extrem niedriges Rezidivrisiko mit der Möglichkeit, die Nachsorge in größeren Intervallen durchzuführen bzw. ganz auf sie zu verzichten. Nachteilig ist, dass 70% der Patienten einer unnötigen Toxizität ausgesetzt werden, weil sie auch ohne Behandlung progressionsfrei bleiben (Pont et al., 1996).

#### 1.6.3.2 Stadium II A/B

Für die Therapie des nichtseminomatösen Hodentumors im klinischen Stadium II A/B nach Ablatio testis ist folgendes Vorgehen empfohlen: liegt ein klinisches Stadium II A/B vor, ist prinzipiell eine primäre Chemotherapie indiziert. Ausnahme stellen die Patienten mit negativen Tumormarkern dar. Dieser Gruppe kann entweder zu einer retroperitonealen Lymphadenektomie oder zu einer Überwachungsstrategie geraten werden. Patienten mit positiven Tumormarkern der Gruppe „gute/intermediäre Prognose“ erhalten 3 bzw. 4 Zyklen PEB. Lehnt ein Patient die primäre Chemotherapie ab, wird ihm eine RPLND mit anschließender Chemotherapie (2 Zyklen PEB) bei Vorliegen von positiven Lymphknoten empfohlen. (Albers et al., 2005).

#### 1.6.3.3 Stadium II C und III

Die Therapie des nichtseminomatösen Hodentumors mit fortgeschrittener Metastasierung orientiert sich an der Prognoseklassifikation der IGCCCG (IGCCCG, 1997). Patienten der Kategorie „gute Prognose“ erhalten eine primäre Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB (Einhorn et al., 1987). Alternativ werden 4 Zyklen Cisplatin und Etoposid appliziert (Bajorin et al., 1991).

Die Therapie der Patienten im Stadium “intermediäre Prognose” erhalten 4 Zyklen PEB. Eine Therapieoptimierung durch Addition von Paclitaxel wird geprüft. Patienten im Stadium „schlechte Prognose“ erhalten ebenfalls 4 Zyklen PEB. Eine Hochdosis-Chemotherapie ist nicht als Standardtherapie akzeptiert (Motzer et al., 2007).

### **1.7 Heilungsraten und Rezidive**

Durch den Einsatz moderner cisplatinhaltiger Chemotherapieverfahren konnten erhebliche Verbesserungen in den Heilungsraten bei der Behandlung des Keimzelltumors erzielt werden. In einem frühen Krankheitsstadium (Stadium I) liegt die Heilungsrate bei nahezu 100 %. Fünfundneunzig bis 100% der Patienten mit metastasiertem Hodentumor (Stadium II) können geheilt werden (Birch et al., 1986), im Stadium III beträgt die Heilungsrate 70% (Baniel et al., 1995b).

Circa 10 – 20 % der Patienten mit einem metastasierten Hodentumor entwickeln ein Rezidiv (Einhorn, 1990). Das individuelle Rezidivrisiko kann mit Hilfe des primären Tumorstadiums nach der UICC-Klassifikation (Sobin und Wittekind, 2002), der Prognosegruppen (IGCCCG, 1997) und des vorher eingesetzten Therapieverfahren ermittelt werden (Pottek und Dieckmann, 2005).

Tabelle 5

Rezidivlokalisationen und –raten unterschiedlicher Behandlungsgruppen

(Pottek und Dieckmann, 2005)

Behandlungsgruppe	Rezidivlokalisation	Rezidivrate (%)
<b>NSGCT Stadium I</b>		
Überwachungsstrategie	Retroperitoneum und Lunge	15 bis 20
nach RPLND	Lunge	10
nach 2 x PEB	Retroperitoneum und Lunge	3
<b>NSGCT Stadium IIA und IIB</b>		
nach 3 x PEB	Retroperitoneum und Lunge	5
nach 3 x PEB und RPLND	Lunge	2 bis 5
nach RPLND allein	Lunge	10 bis 50
nach RPLND und 2 x PEB	Lunge	2 bis 5
<b>SGCT Stadium I</b>		
Überwachungsstrategie	Retroperitoneum und Mediastinum	20
Bestrahlung (20 Gy)	Feldrand, iliakal, Mediastinum, Lunge	4
2 x Carboplatin		4
<b>SGCT Stadium IIA und IIB</b>		
Bestrahlung (30 bzw. 36 Gy)	Retroperitoneum , Mediastinum, Lunge	< 10
<b>NSGCT und SGCT Stadium IIC und III (gute Prognose)</b>		
3 x PEB oder 4 x PEB +/- RPLND	Retroperitoneum und Lunge	10
<b>NSGCT und SGCT Stadium IIC und III (intermediäre Prognose)</b>		
4 x PEB oder PEI +/- RPLND	Retroperitoneum und Lunge	25
<b>NSGCT und SGCT Stadium IIC und III (schlechte Prognose)</b>		
4 x PEB oder PEI +/- RPLND	Retroperitoneum und Lunge	40

Die meisten Rezidive entstehen innerhalb der ersten beiden Jahre nach Abschluss der Primärbehandlung (Shelley et al., 2002). Rezidive, die innerhalb der ersten beiden Jahren nach Beendigung einer erfolgreichen Primärtherapie auftreten, werden definitionsgemäß als Frührezidive bezeichnet. Durch die Anwendung moderner Chemotherapien und den Einsatz von Hochdosischemotherapien in fortgeschrittenen Stadien werden Heilungsraten von 25-60 % erreicht (George et al., 2003).

Spätrezidive sind Rezidive, die nach mehr als zwei Jahren nach erfolgreichem Abschluss der Primärbehandlung, auftreten. Typische Charakteristika sind langsames Tumorwachstum, Chemotherapieresistenz und entsprechend schlechte Heilungsraten.

### **1.8 Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der klinischen Analyse von Patienten, die sich in der Zeit von 1994 bis 2002 aufgrund eines Spätrezidivs an der Urologischen Universitätsklinik in Behandlung befanden. Als Spätrezidive werden alle Rezidive bezeichnet, die nach mehr als zwei Jahren nach erfolgreichem Abschluss der Primärbehandlung auftreten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen Charakteristika dieser Tumorentität anhand der retrospektiven Analyse des Krankengutes der Urologischen Universitätsklinik Bonn herauszuarbeiten und den Unterschied zu dem biologischen Verhalten des Primärtumors zu verdeutlichen.

Unsere erhobenen Daten werden in den Kontext der bisher veröffentlichten Arbeiten zum Thema Spätrezidiv des Hodentumors gestellt, um davon ableitend

1. diese Tumorentität exakter definieren zu können,
2. die Primärbehandlung des Hodentumors kritisch zu beurteilen,
3. Nachsorgeempfehlungen aussprechen zu können.

## 2 Patienten und Methoden

Untersucht und analysiert wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse die Behandlungsdaten aller Patienten, die sich zwischen den Jahren 1994 bis 2002 in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn aufgrund eines Spätrezidivs, dem Wiederauftreten der Tumorerkrankung zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie, in Behandlung befanden. Eine Behandlung galt mit der Vollendung der Primärtherapie als abgeschlossen. Der überwiegende Anteil (16 von 19 Patienten) wurde primär in einem peripheren Krankenhaus behandelt und wurde nachfolgend in die Urologische Klinik der Universitätsklinik Bonn („tertiary referral center“) überwiesen.

Zur übersichtlichen Datenerfassung wurde eine Tabelle erstellt, die alle wesentlichen Parameter bezüglich der Primärerkrankung des Patienten und relevante Parameter zur Beschreibung des Spätrezidivs umfassen. Dabei wurde streng auf die Trennung zwischen Seminom- und Nichtseminom-Patienten geachtet. Es wurden folgende klinische Parameter zur Beschreibung der Primärerkrankung erfasst:

Alter bei Erstdiagnose, Primärhistologie, Klinisches Primärstadium, Tumormarkerstatus, Primärtherapie.

Folgende klinische Parameter wurden zur Beschreibung des Spätrezidivs berücksichtigt:

Alter bei Diagnosestellung, Häufigkeit, Intervalldauer (zwischen Abschluss der Primärbehandlung und Erstdiagnose des Spätrezidivs), Histologie, Detektion des Spätrezidivs, Tumormarkerstatus, Rezidivlokalisierung, Symptomatologie, Therapie, Rezidive nach Spätrezidiv, Therapieergebnisse.

Patienten, deren Nachsorge nicht an der Urologischen Klinik in Bonn durchgeführt wurden, wurden sowohl direkt telefonisch als auch über den Hausarzt kontaktiert, um den aktuellen Gesundheitsstand zu erfragen.



Die Auswertung der Daten erfolgte auf einem handelsüblichen PC unter Verwendung des Softwarepaketes Microsoft Office 2000. Statistische Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

In der Zeit von August 1994 bis August 2002 wurden 320 Patienten an der Urologischen Universitätsklinik in Bonn behandelt. Neunzehn Patienten aus diesem Gesamtkollektiv entwickelten nach mehr als zwei Jahre nach erfolgreicher Primärbehandlung des Hodentumors ein Rezidiv, das sogenannte Spätrezidiv. Durch klinische Untersuchungen wurde bei diesen Patienten ein neu aufgetretener Primärtumor des kontralateralen Hodens ausgeschlossen.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der neunzehn Patienten bezüglich Ihres Primärtumors analysiert. Anschließend werden die Ergebnisse der Spätrezidiv-Patienten vorgestellt. Die Daten beziehen sich zum einen auf das Gesamtkollektiv, d.h. Patienten aus den Gruppen der Seminome und Nichtseminome insgesamt, zum anderen auf jede einzelne Gruppe.

#### 3.1 Primärtumor

##### 3.1.1 Alter

Im untersuchten Patientengut lag das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors bei 30 Jahren (18-49), der Median betrug 32 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter in der Untergruppe der Seminome betrug 36 (28-47), Median 35 Jahre, das der Nichtseminome 30 (18-49), Median 27 Jahre.

Tabelle 6

Alter bei Erstdiagnose des Primärtumors (in Jahren)

	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Median</b>	35	27	32
<b>range MIN</b>	28	18	18
<b>range MAX</b>	47	49	49
<b>Mittelwert</b>	36	30	30
<b>SD</b>	6,3	9,1	8,7

### 3.1.2 Histologie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten von insgesamt 19 Patienten sechs Patienten ein Seminom, dreizehn ein Nichtseminom.

Tabelle 7

Histologieverteilung des Primärtumors

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl (n=19)</b>
<b>Seminom</b>	6
<b>Nichtseminom</b>	13

Mischtumore waren in 10 von 13 Patienten in der Nichtseminom-Gruppe häufig, mit überwiegendem Anteil eines embryonalen Karzinoms (EC). In 9 von 13 Fällen wurde ein EC nachgewiesen. Bei zwei Patienten der Nichtseminom-Gruppe wurde primär ein reines Seminom diagnostiziert, in 3 Fällen war es Bestandteil eines Mischtumors. Die primär als reine Seminome bezeichneten Tumore zeigten in der Spätrezidiv-Histologie nichtseminomatöse Anteile, so dass diese Patienten nachträglich der Gruppe der NSGCT zugeordnet wurden. Weitere Bestandteile der Mischtumore waren Teratome und Chorionkarzinom. In der Gruppe der NSGCT hatte ein Patient ein reines Teratom in der Primärhistologie.

Tabelle 8

Histologien der Primärtumoren in der NSGCT-Gruppe

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl (n=13)</b>
<b>Seminom</b>	2
<b>EC und Seminom</b>	2
<b>EC und Teratom</b>	2
<b>EC und Chorio</b>	2
<b>EC, Chorio, Ter</b>	2
<b>EC, Dottersacktumor, Ter</b>	1
<b>Teratom und Seminom</b>	1
<b>Teratom</b>	1

### 3.1.3 Stadium

Zwölf von 19 Patienten aus dem Gesamtkollektiv waren im klinischen Stadium II zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Sie hatten dementsprechend schon Hinweise auf ein metastasiertes Krankheitsstadium. In der Seminom-Gruppe war in 4 Fällen der Tumor noch auf den Hoden beschränkt, in 2 bereits in das Retroperitoneum metastasiert.

Im klinischen Stadium II in der Nichtseminom-Gruppe waren 10 Patienten, darunter 9 mit einer „guten Prognose“, ein Patient mit einer „intermediären Prognose“ nach IGCCCG. Drei Patienten der NSGCT-Gruppe befanden sich im klinischen Stadium I.

In beiden Gruppen, SGCT und NSGCT, gab es keine Patienten mit Fernmetastasierung oberhalb des Zwerchfells (Stadium III).

Tabelle 9

Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Anzahl der Patienten)

<b>Stadium</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>I</b>	4	3	7
<b>IIA</b>	1	4	5
<b>IIB</b>	0	0	0
<b>IIC</b>	1	6	7
<b>III</b>	0	0	0

Tabelle 10

Stadienverteilung nach der IGCCCG-Klassifikation für SGCT-/NSGCT-Patienten, Stadium  $\geq$  IIA, markerpositiv

<b>IGCCCG-Klassifikation</b>	<b>SGCT (n=2)</b>	<b>NSGCT (n=10)</b>	<b>Gesamt (n=12)</b>
<b>gute Prognose</b>	2	9	11
<b>intermediäre Prognose</b>	0	1	1
<b>schlechte Prognose</b>	0	0	0

### 3.1.4 Tumormarker

Zwölf von 19 Patienten (63 %) aus dem Gesamtkollektiv wiesen erhöhte Tumormarker auf. Bei den Nichtseminomen war das Alpha-Fetoprotein in 7 von 13 Fällen positiv, darunter in 5 Fällen in Kombination mit beta-HCG. Bei den Seminomen war das beta-HCG in 3 Fällen erhöht.

Tabelle 11

Tumormarkerverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

<b>Tumormarker</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>AFP</b>	0	2	2
<b>βHCG</b>	3	2	5
<b>AFP und HCG</b>	0	5	5
<b>marker negativ</b>	1	0	1
<b>nicht eruierbar</b>	2	4	6

### 3.1.5 Therapie

Die Therapie der neunzehn identifizierten Patienten war nicht einheitlich, bedingt durch die unterschiedlichen Behandlungszentren, in denen die Patienten primär behandelt wurden. Die Mehrzahl der Patienten (16/19) wurde erst zum Zeitpunkt des Rezidivs an die Urologische Universitätsklinik in Bonn überwiesen.

Chemotherapie war die häufigste Therapieform im Rahmen der Primärbehandlung. Dreizehn von 19 Patienten erhielten eine Chemotherapie, die übrigen 6 Patienten wurden primär bestrahlt. In der SGCT-Gruppe erhielten fünf von 6 Patienten primär eine Radiatio, nur ein Patient wurde chemotherapiert. Nahezu alle Patienten der NSGCT-Gruppe (12 von 13) erhielten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Chemotherapie, von denen neun zusätzlich primär operiert wurden. Zwei Patienten aus der NSGCT-Gruppe wurden aufgrund eines zunächst angenommenen Seminoms entsprechend der empfohlenen Therapie behandelt. Ein Patient wurde primär bestrahlt, ein weiterer erhielt eine Chemotherapie mit Carboplatin. Die Histologie des Spätrezidivs beinhaltete nichtseminomatoöse Bestandteile, so dass beide Patienten nachträglich der NSGCT-Gruppe zugeordnet wurden.

Tabelle 12

Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Anzahl der Patienten)

<b>Therapie</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Radiatio</b>	5	1	6
<b>Chemotherapie</b>	1	3	4
<b>Chemotherapie und Operation</b>	0	9	9

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Chemotherapien, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors in der Gruppe der NSGCT appliziert wurden.

Tabelle 13

Applizierte Chemotherapien in der NSGCT-Gruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

<b>Chemotherapie</b>	<b>Anzahl (n=12)</b>
<b>PEB</b>	7
<b>PVB</b>	3
<b>PBA</b>	1
<b>Carboplatin mono</b>	1

### 3.2 Spätrezidiv

#### 3.2.1 Alter

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Spätrezidivs war 38 Jahre (26-54). In der SGCT-Gruppe war das mittlere Erkrankungsalter 40 Jahre (30-49), das der NSGCT-Gruppe lag bei 37 Jahren (26-54).

Tabelle 14

Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Spätrezidivs (in Jahren)

	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Median</b>	40	35	39
<b>range MIN</b>	30	26	26
<b>range MAX</b>	49	54	54
<b>Mittelwert</b>	40	37	38
<b>SD</b>	6	9	8

#### 3.2.2 Häufigkeit

In dem Zeitraum von August 1994 bis August 2002 wurden 320 Patienten mit einem germinalen Keimzelltumor behandelt. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde der Urologischen Universitätsklinik Bonn („tertiary referral center“) von auswärtigen Krankenhäusern zugewiesen. Neunzehn Patienten entwickelten ein Rezidiv zwei Jahre nach erfolgreichem Abschluß ihrer Primärbehandlung. Die Häufigkeit des Auftretens eines Spätrezidivs in unserer Studie beträgt 5,9%.

### 3.2.3 Intervall

Das Intervall bis zum Auftreten des Spätrezidivs beschreibt die Zeit zwischen erfolgreichem Abschluss der Primärbehandlung und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des Spätrezidivs. Im Gesamtkollektiv vergingen bis zur Diagnose des Spätrezidivs im Mittel 71 Monate (25-161). Bei Seminomen betrug die mittlere Intervalldauer 43 (25-74), bei den Nichtseminomen 84 (25-161) Monate.

Tabelle 15

Dauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs (in Monaten)

<b>Tumorart</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Median</b>	31	71	55
<b>range MIN</b>	25	25	25
<b>range MAX</b>	74	161	161
<b>Mittelwert</b>	43	84	71
<b>SD (Monate)</b>	23	45	44

### 3.2.4 Histologie

In der SGCT-Gruppe hatten alle 6 Patienten ein Seminom in der Spätrezidiv-Histologie. Von den 13 Patienten der NSGCT-Gruppe konnten in 7 Fällen ein Karzinom diagnostiziert werden, häufigster Tumorenteil dieses Kollektivs war das embryonale Karzinom (6 von 7). Teratomatöse Komponenten wurden in 4 Fällen gefunden. Reine Teratome traten in 5 der insgesamt 13 NSGCT-Patienten auf. Bei einem Patienten fehlten Angaben zur Histologie des Spätrezidivs.

Tabelle 16

Histologie des Spätrezidivs (Anzahl der Patienten)

<b>Histologie</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Seminom</b>	6	0	6
<b>Teratom</b>	0	5	5
<b>Embryonales Karzinom</b>	0	2	2
<b>Dottersacktumor und Teratom</b>	0	1	1
<b>Embryonales Karzinom und Teratom</b>	0	3	3
<b>Embryonales Karzinom und Dottersacktumor</b>	0	1	1
<b>keine Histologie bekannt</b>	0	1	1

### 3.2.5 Detektion

In der Gruppe der NSGCT-Patienten fiel das Spätrezidiv überwiegend im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen (5 von 13 Patienten) und Markererhöhungen (6 von 13 Patienten) auf. Vier von sechs SGCT-Patienten stellten sich aufgrund von neu aufgetretenen Symptomen bei Ihrem Arzt vor (siehe auch „Symptomatologie des Spätrezidivs“).

Tabelle 17

Detektion des Spätrezidivs

<b>Tumorart</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Symptome</b>	4	2	6
<b>Markerelevation</b>	1	6	7
<b>Auffälligkeiten in der Bildgebung</b>	1	5	6

### 3.2.6 Tumormarker

In 15 von 19 Fällen im Gesamtkollektiv konnten positive Tumormarker zum Diagnosezeitpunkt des Spätrezidivs festgestellt werden. In der SGCT-Gruppe lagen bei 5 von 6 Patienten positive Tumormarker vor, darunter 2 Patienten mit beta-HCG Erhöhung. Führender Tumormarker in der NSGCT-Gruppe war das Alpha-Fetoprotein. Es konnte in 6 von 13 Fällen nachgewiesen werden, in einem weiteren Fall in Kombination mit beta-HCG. Eine singuläre Erhöhung des beta-HCG lag bei 2 Patienten vor.

Tabelle 18

Tumormarker zum Zeitpunkt des Spätrezidiv (Anzahl der Patienten)

<b>Tumormarker</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>AFP</b>	0	6	6
<b>βHCG</b>	2	2	4
<b>AFP und βHCG</b>	0	1	1
<b>LDH</b>	3	1	4
<b>marker negativ</b>	1	3	4



### 3.2.7 Lokalisation

Alle Patienten der SGCT-Gruppe metastasierten ausserhalb des Bestrahlungsfeldes, zum einen in die mediastinale (4 von 6 Patienten) bzw. in die iliace Region (2 von 6 Patienten).

In der NSGCT-Gruppe traten am häufigsten die Spätrezidive im Retroperitoneum auf. Sieben Patienten hatten zum Zeitpunkt des Rezidivs retroperitoneale Metastasen. Pulmonale Metastasen wurden bei 2 Patienten in dieser Gruppe detektiert, weitere zwei Patienten hatten supraclaviculäre Metastasen.

Tabelle 19

Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt des Spätrezidiv

<b>Lokalisation</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Retroperitoneum</b>	0	7	7
<b>Lunge</b>	0	2	2
<b>Retroperitoneum und Lunge</b>	0	1	1
<b>Mediastinum</b>	4	0	4
<b>Supraclaviculär</b>	0	2	2
<b>Lunge und supraclaviculär</b>	0	1	1
<b>Iliacal</b>	2	0	2

### 3.2.8 Symptomatologie

Von insgesamt neunzehn beobachteten Spätrezidiv-Patienten fielen 9 Patienten durch Symptome auf (47 %). Die Symptome waren bei der geringen Anzahl der Patienten heterogen. Einzelheiten sind der Tabelle 21 zu entnehmen.

Tabelle 20

Symptome zum Zeitpunkt des Spätrezidivs

<b>Symptome</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Dyspnoe</b>	2	1	3
<b>GI-Blutung</b>	0	1	1
<b>abdominelle Beschwerden</b>	0	1	1
<b>B-Symptomatik</b>	1	0	1
<b>palpable LK-Vergrößerung</b>	1	1	2
<b>Querschnittssymptomatik</b>	1	0	1
<b>asymptomatisch</b>	1	9	10

### 3.2.9 Therapie

Nahezu alle Spätrezidiv-Patienten der NSGCT-Gruppe (12 von 13) wurden operativ behandelt, davon erhielten neun Patienten zusätzlich eine Chemotherapie. Ein Patient erhielt ausschließlich eine Chemotherapie. Alle sechs Patienten der SGCT-Gruppe erhielten eine Chemotherapie, einer von ihnen wurde zusätzlich operiert.

Tabelle 21

Therapie des Spätrezidivs

<b>Tumorart</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Chemotherapie</b>	5	1	6
<b>Operation</b>	0	3	3
<b>Operation und Chemotherapie</b>	1	9	10

Eine Übersicht über die verwendeten Chemotherapieprotokolle sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 22

Verwendete Chemotherapieprotokolle bei der Behandlung des Spätrezidivs

<b>Chemotherapie</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>PEB</b>	5	4	9
<b>PEI</b>	0	4	4
<b>HDChTh mit PEI</b>	1	1	2
<b>HDChTh mit TCI</b>	0	1	1
<b>keine ChTh</b>	0	3	3

### 3.2.10 Rezidiv nach einem Spätrezidiv

Sieben Patienten (54 %) der NSGCT-Gruppe entwickelten nach abgeschlossener Therapie des ersten Spätrezidivs ein erneutes Rezidiv. Alle sieben Patienten erhielten eine Operation und eine Chemotherapie als Therapie des ersten Spätrezidivs. Ein Patient der SGCT-Gruppe entwickelte nach einer Chemotherapie des ersten Spätrezidivs ein Rezidiv. Die jeweiligen Zeitintervalle zwischen dem Auftreten des ersten Spätrezidivs und einem nachfolgenden erneutem Rezidiv können der Tabelle 24 entnommen werden.

Tabelle 23

Anzahl der Rezidive nach einem Spätrezidiv

	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>Rezidiv nach LR</b>	1	7	8
<b>kein Rezidiv nach LR</b>	5	6	11

Tabelle 24

Intervalldauer zwischen Spätrezidiv und Auftreten eines erneuten Rezidiv und die Therapie des Spätrezidivs

<b>SGCT</b>	<b>Intervall LR - Rezidiv nach LR (in Monaten)</b>	<b>Therapie des LR</b>
<b><i>Patient-Nr.</i></b>		
<b>1</b>	42	OP und ChTh
<b>NSGCT</b>		
<b><i>Patient-Nr.</i></b>		
<b>1</b>	159	OP und ChTh
<b>2</b>	147	OP und ChTh
<b>3</b>	18	OP und ChTh
<b>4</b>	4	OP und ChTh
<b>5</b>	10	OP und ChTh
<b>6</b>	5	OP und ChTh
<b>7</b>	12	OP und ChTh

### 3.2.11 Therapieergebnisse

Von insgesamt 19 Patienten verstarben 3 Patienten, davon zwei tumorbedingt (DOD – death of disease), ein Patient verstarb im Rahmen eines thromboembolischen Ereignisses nach rezidivierender Lungenembolien und bestehendem Cor pulmonale (DOoR – death of other reason). Am Ende des Beobachtungszeitraums (Ende August 2004) waren 13 Patienten (68 %) aus dem Gesamtkollektiv ohne Nachweis eines Rezidivtumors. In der SGCT-Gruppe waren 5 Patienten ohne Tumornachweis, ein Patient befand sich weiterhin in Therapie wegen des anhaltenden Tumorleidens (AWD – alive with disease). Acht Patienten von 13 in der NSGCT-Gruppe galten als tumorfrei, 2 mussten sich weiterhin einer Therapie unterziehen, drei verstarben.

Tabelle 25

Therapieausgang des Spätrezidivs

<b>Tumorart</b>	<b>SGCT (n=6)</b>	<b>NSGCT (n=13)</b>	<b>Gesamt (n=19)</b>
<b>NED</b>	5	8	13
<b>AWD</b>	1	2	3
<b>DOD</b>	0	2	2
<b>DOoR</b>	0	1	1

## 4 Diskussion

### 4.1 Literaturübersicht

Spätrezidive des Hodentumors wurden vor mehr als 30 Jahren nur in einzelnen Kasuistiken beschrieben. Anfang der siebziger Jahre hat Chabner et al. (1972) in einem klinischen Fallbeispiel über einen Hodentumor-Patienten berichtet, der acht Jahre nach Abschluss der Primärbehandlung eines NSGCT ein Rezidiv entwickelte. Die Überlegung war, ob es sich dabei um ein Wiederauftreten seiner behandelten Grunderkrankung oder um eine Metastase eines neuen primären Hodentumors handelte. Der Autor betonte in dieser Arbeit das mögliche Risiko einer Wiederkehr der Erkrankung und hob die Bedeutung einer intensiven Nachsorge von Hodentumor-Patienten hervor.

In einer weiteren klinischen Kasuistik stellte Blom (1974) einen Patienten vor, der 7 Jahre nach Abschluss der initialen Therapie, ein Rezidiv entwickelte, das auf eine Chemotherapie nicht ansprach und infolgedessen der Patient verstarb. Der Autor empfahl daraufhin, das initial gewählte Chemotherapieregime in der Behandlung des Rezidivs nicht anzuwenden.

Terebello et al. (1983) stellte eine Serie von 7 Spätrezidiv-Patienten vor. Die Mehrzahl der Patienten erhielten eine Kombination von Chemotherapie und operativer Therapie in der Behandlung des Spätrezidivs. Vier der sieben Patienten erreichten einen NED-Status. Terebello betonte dementsprechend die Bedeutung des multimodalen Therapieansatzes bestehend aus Chemotherapie und Operation in der Behandlung des Spätrezidivs.

Die 1988 publizierte Arbeit von Borge et al. (1988), identifizierte fünfzehn Spätrezidiv-Patienten von 1008 Hodentumorpatienten im Beobachtungszeitraum von 1970 und 1982. In dieser Arbeit wurden die Spätrezidiv-Patienten erstmals hinsichtlich der klinischen Merkmale statistisch erfasst. Der Median des tumorfreien Intervalls zwischen Primärbehandlung und Auftreten des Spätrezidivs betrug 4,7 Jahre. Das Spätrezidiv wurde in beiden histologischen Tumorarten, dem Seminom und Nichtseminom, beschrieben, mit einer schlechten Prognose in der letztgenannten Gruppe.

In dem zurückliegenden Jahrzehnt wurden Spätrezidive in größeren Patientenkollektiven beschrieben. Baniel et al. (1995b) berichtet von 81 Spätrezidiv-Patienten, die in einem Zeitrahmen von 13 Jahren, beginnend im Jahr 1979, behandelt wurden. In seiner Arbeit hob er

die deutliche Diskrepanz der „Therapieerfolge“ zwischen denen der Primärbehandlung und der Behandlung des Spätrezidivs hervor. Bei einer medianen Nachsorgezeit von 4,8 Jahren erreichten lediglich 21 Patienten (26%) einen NED-Status, 14 (17%) waren tumorfrei nach unmittelbar vorher beendeter Therapie, 11 Patienten (14%) lebten im Tumorprogress. Fünfunddreißig Patienten (44%) verstarben tumorbedingt. Überwiegende Therapieform des Spätrezidivs war eine Chemotherapie mit einer Ansprechrate von nur 26%. Lediglich 2 Patienten konnten mit einer Chemotherapie geheilt werden. Von 16 operierten Spätrezidiv-Patienten waren 11 (69%) nach einer Operation tumorfrei.

Ähnliche Ergebnisse konnte Gerl et al. (1997) in einer Studie erheben, in der er 25 Spätrezidiv-Patienten aus einem Kollektiv von 418 an Hodentumor erkrankten Patienten analysierte. Typisch erschien auch ihm die ausgeprägte Chemotherapieresistenz der Spätrezidive. Nur 2 von 20 Patienten, die mit einer Chemotherapie wegen ihres Spätrezidivs behandelt wurden, erreichten einen NED-Status.

## 4.2 Häufigkeit

Spätrezidive des Hodentumors sind selten. In unserer Studie lag die Häufigkeit bei 5,9 %. In der allgemeinen Literatur werden Häufigkeiten zwischen 1,3 und 5,9 % angegeben (Baniel et al., 1995b; George et al., 2004; Shahidi et al., 2002; Dieckmann et al., 2004; Oldenburg et al., 2006). Die nachfolgende Tabellen geben eine Übersicht über die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten. Hierbei wird zwischen den beiden Gruppen, den Seminomen und Nichtseminomen unterschieden. Einige Arbeiten differenzieren nicht zwischen SGCT und NSGCT, daher beziehen sich die Häufigkeiten auf alle Hodentumorpatienten.

Tabelle 26

Häufigkeit der Spätrezidive bei Seminomen

Autor	Häufigkeit (%)
Borge et al. (1988)	1,2
Shahidi et al. (2002)	1,3
Lipphardt und Albers (2004)	1,9

Tabelle 27

Häufigkeit der Spätrezidive bei Nichtseminomen

<b>Autor</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<b>Borge et al. (1988)</b>	1,8
<b>Shahidi et al. (2002)</b>	4,0
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	4,1

Tabelle 28

Häufigkeit der Spätrezidive aller GCT

<b>Autor</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<b>Baniel et al. (1995b)</b>	2,9
<b>Gerl et al. (1997)</b>	4,3
<b>Shahidi et al. (2002)</b>	5,9
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	5,9
<b>Oldenburg et al. (2006)</b>	1,3

Spätrezidive treten stadienunabhängig auf, die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Nachsorgezeitraum von etwa 1% nach 5 Jahren auf etwa 4% nach 10 Jahren (Gerl et al., 1997).

In der Studie von Oldenburg et al. (2006) erhielten alle Patienten nach der Orchiektomie die primäre Behandlung in der gleichen Institution, wohingegen die Mehrzahl der Patienten in unserer und anderen Studien von auswärtigen Krankenhäusern zugewiesen wurden. Dies betrifft zu einem überwiegenden Anteil Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden. Diese Selektion könnte ein Grund für die höheren Inzidenzraten der oben genannten Studien sein.

#### **4.3 Intervalldauer**

In unserer Studie war der Median der Intervalldauer zwischen Abschluss der Primärbehandlung und Auftreten des Spätrezidivs 55 Monate (25-161), bei Seminomen 31 (25-74), bei den Nichtseminomen 71 (25-161) Monate. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten in der allgemeinen Literatur überein. In einer norwegischen Studie war das Intervall bei Seminomen 46 Monate, bei Nichtseminomen 85 Monate (Borge et al., 1988). In der Studie von Gerl et al. (1997) mit insgesamt 25 Spätrezidivpatienten - 24 waren Patienten mit einem Nichtseminom, ein Patient mit einem Seminom - betrug die Intervalldauer 65 Monate. Ein ähnliches Ergebnis findet man bei George et al. (2003), der eine Intervalldauer von 85

Monaten bestimmte. In seiner Studie befanden sich von 83 Patienten 80 mit einem Nichtseminom, 3 mit einem Seminom (wegen der überwiegenden Zahl an Nichtseminomen, ist die Intervalldauer der NSGCT-Tabelle zugeordnet).

Tabelle 29

Intervalldauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs bei SGCT

<b>Autor</b>	<b>Intervall in Monaten, Median (range)</b>
<b>Borge et al. (1988)</b>	55 (36-108)
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	31 (25-74)
<b>Dieckmann et al. (2005)</b>	42 (25-276)

Tabelle 30

Intervalldauer bis zum Auftreten des Spätrezidivs bei NSGCT

<b>Autor</b>	<b>Intervall in Monaten, Median (range)</b>
<b>Borge et al. (1988)</b>	85 (36-194)
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	71 (25-161)
<b>George et al. (2003)</b>	85 (25-336)
<b>Dieckmann et al. (2005)</b>	65 (24-216)

Zusammenfassend ist ein längeres Intervall bei Nichtseminomen gegenüber den Seminomen festzustellen. Eine mögliche Ursache für dieses protrahierte Auftreten des Rezidivs bei Nichtseminomen ist die Tatsache, dass die überwiegende Anzahl der NSGCT-Patienten in ihrer Primärbehandlung eine Chemotherapie erhalten haben. Möglicherweise macht eine frühere Gabe einer Chemotherapie ein späteres Auftreten eines Rezidivs wahrscheinlicher. Dieckmann et al. (2005) spricht in seiner Arbeit von einer möglichen Potenz einer Chemotherapie, ein Spätrezidiv zu induzieren. Es ist zur Zeit Gegenstand der Diskussion, ob die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie oder die natürliche Tumorbilogie des Spätrezidivs für das späte Auftreten dieses Tumors verantwortlich ist. Sollte sich in zukünftigen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Spätrezidivs und der Applikation von Chemotherapien bei der Primärbehandlung des Hodentumors nachweisen lassen, könnte dies Auswirkungen auf die Therapiestrategie von geringgradigen Hodentumoren haben (Dieckmann et al., 2005).

Das bisher längste in der Literatur veröffentlichte Intervall beträgt 32 Jahre (Baniel et al., 1995b). Dies unterstreicht die potentielle Gefahr des Spätrezidivs, zu jedem Zeitpunkt nach Abschluss der Primärtherapie auftreten zu können.



## 4.4 Lokalisation

Übereinstimmend mit anderen Studien waren in unserer Studie Hauptlokalisationen von Metastasen der Spätrezidive das Retroperitoneum, das Mediastinum und die Lunge. Retroperitoneale Metastasierung fand sich bei Gerl et al. (1997) in 84 %, bei Baniel et al. (1995b) in 54 % und bei Dieckmann et al. (2005) in 58 % der Fälle. Seminom-Patienten zeigen auffallend häufig sogenannte „outside-field“-Metastasen im Mediastinum, d.h. Metastasen ausserhalb des Bestrahlungsfeldes.

Tabelle 31

Lokalisation des Spätrezidivs aller GCT

Autor	Gesamtzahl	Anzahl der Patienten mit Metastasierung in		
		Retroperitoneum (%)	Mediastinum (%)	Lunge (%)
Baniel et al. (1995b)	81	44 (54)	10 (12)	19 (24)
George et al. (2003)	83	39 (47)	8 (10)	21 (25)
Dieckmann et al. (2005)	122	71 (58)	14 (11)	8 (7)

## 4.5 Symptomatologie

Die Hälfte aller Spätrezidivpatienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung symptomatisch. So können Flanken- und Rückenschmerzen auf eine retroperitoneale Metastasierung, Oberbauchschmerzen auf eine Lebermetastasierung hinweisen. Mediastinale Lymphome machen sich häufig durch Schluckbeschwerden bemerkbar. Supraklavikuläre Schwellungen (Virchow-Drüse) sind bedingt durch Lymphknotenmetastasen.

Ein prognostisch ungünstiger Faktor in der Behandlung der Spätrezidive sind laut Gerl et al. (1997) durch Symptome auffallende Patienten. Neun von 19 Patienten (47 %) unseres beobachteten Kollektivs fielen durch Symptome zum Zeitpunkt des Spätrezidivs auf, die nach erfolgreichem Abschluss der Behandlung keinen Tumornachweis mehr hatten (NED). Damit fand die Annahme, dass symptomatische Patienten eine schlechtere Prognose hätten, in unserer Studie keine Bestätigung. Eine aktuelle Studie von Oldenburg et al. (2006) konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Symptomen und einer dadurch bedingten Prognoseverschlechterung feststellen.

Dennoch muss eine möglichst frühzeitige Erkennung des Spätrezidivs, bevor es zur Ausbildung von Symptomen kommt, angestrebt werden. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose des Spätrezidivs sind Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums. Daher

muss das Ziel das Erkennen des asymptomatischen Patienten sein, um möglichst ein lokalisiertes, resektables Spätrezidiv, einer Operation zugänglich zu machen.

Tabelle 32

Häufigkeit von symptomatischen Patienten zum Zeitpunkt des Spätrezidivs

<b>Autor</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Anzahl der Patienten (%)</b>
<b>Sheinfeld et al. (1998)</b>	50	33 (66)
<b>George et al. (2003)</b>	83	55 (66)
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	19	9 (47)
<b>Dieckmann et al. (2005)</b>	122	36 (30)

#### 4.6 Tumormarker

In unserer Studie war das alpha-Fetoprotein der dominierende Tumormarker. In 6 von dreizehn Fällen (46 %) in der NSGCT-Gruppe konnte es zum Zeitpunkt des Spätrezidivs nachgewiesen werden. Bei zwei von dreizehn Patienten (15 %) in dieser Gruppe war das beta-HCG erhöht. Lactatdehydrogenase und beta-HCG waren bei fünf Seminom-Spätrezidivpatienten erhöht.

In allen größeren Studien über Spätrezidive war das alpha-Fetoprotein der entscheidende Tumormarker (Baniel et al. 1995b; Gerl et al., 1997; Shahidi et al., 2002; George et al., 2003, Dieckmann et al., 2005). Häufig ist eine AFP-Erhöhung der erste diagnostische Hinweis auf ein Rezidiv (Baniel et al., 1995b; Gerl et al., 1997). So kann ein erhöhtes AFP in 50 % der Patienten vor einem bildgebend nachweisbaren Rezidiv festgestellt werden (Gerl et al., 1997).

Tabelle 33

Häufigkeit erhöhter Tumormarker in GCT zum Zeitpunkt des Spätrezidivs

<b>Autor</b>	<b>Häufigkeit erhöhter Tumormarker</b>	
	<b>AFP (%)</b>	<b>βHCG (%)</b>
<b>George et al. (2003)</b>	52	10
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	46	15
<b>Dieckmann et al. (2005)</b>	52	30

Demnach fallen die Hälfte der Spätrezidivpatienten mit einem erhöhten Alpha-Fetoprotein auf. Isolierte, in der Nachsorge aufgefallene AFP-Erhöhungen bei asymptomatischen Patienten, sind primär verdächtig auf das Vorliegen eines Rezidivs. Erhöhungen des beta-HCG sind weniger häufig, aber ein wichtiger Indikator für das prognostisch ungünstigere

Chorionkarzinom. Das geringe Vorkommen einer HCG-Produktion ist vermutlich auf die höhere Teilungsrate der beta-HCG produzierenden Zellen und damit auf eine größere Chemotherapiesensitivität zurückzuführen (Gerl et al., 1997). AFP-produzierende Tumore sind eher langsam wachsend. Obwohl dem AFP als Tumormarker damit beim Spätrezidiv eine frühe diagnostische Bedeutung zukommt, darf ein erhöhter AFP-Wert nicht unkritisch bewertet werden. Im Rahmen der Nachsorge muss bedacht werden, dass eine AFP-Erhöhung auch andere Ursachen haben kann. Differentialdiagnostisch müssen ein hepatozelluläres Karzinom, ein zweiter Hodentumor und Leberfunktionsstörungen ausgeschlossen werden.

Die Häufigkeit der Alpha-Fetoprotein-positiven Spätrezidive erklärt sich durch die Häufigkeit der histomorphologischen Anteile an AFP-produzierenden Dottersacktumore (Michael et al., 2000).

#### **4.7 Histologie**

Die Mehrzahl der Spätrezidivpatienten gehören der nichtseminomatösen Gruppe an. Von den insgesamt 19 Spätrezidiv-Patienten hatten 13 Patienten (68 %) nichtseminomatöse, die übrigen 6 Patienten (32 %) seminomatöse Tumoranteile in der Histologie des Spätrezidivs. Der Eindruck, dass Seminome weniger häufig spätrezidivieren, wird in der Studie von (George et al., 2003) bestätigt. Von insgesamt 83 beobachteten Spätrezidiven, gehörten nur drei Patienten der Seminomgruppe an. In einer aktuellen Studie von Oldenburg et al. (2006), die 25 aufgetretene Spätrezidive in einem Zeitraum von 26 Jahren beschreibt, liegt die Anzahl der Nichtseminome bei 15, die der Seminome bei 10.

Überwiegende Tumorbestandteile in der NSGCT-Gruppe war das Teratom, das Embryonalzellkarzinom und der Dottersacktumor. In 7 von dreizehn Fällen (54 %) wurden vitale Karzinombestandteile in der Spätrezidiv-Histologie nachgewiesen. Teratome traten in 5 von 13 Fällen (38 %) auf. Eine ähnliche Verteilung findet sich im Literaturvergleich (siehe Tabelle 35).

Tabelle 34

Karzinom-/Teratomverteilung in der Histologie von Spätrezidiven

Autor	Anzahl der Patienten mit		
	Gesamtzahl	Karzinom (%)	Teratom (%)
<b>Baniel et al. (1995b)</b>	81	66 (81)	15 (19)
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	19	7 (54)	5 (38)
<b>George et al. (2003)</b>	83	56 (66)	14 (17)

Zwei der Patienten der NSGCT-Gruppe unserer Studie wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors den Seminomen zugeordnet. Da in der Histologie des Spätrezidivs nichtseminomatöse Bestandteile gefunden wurden, ist davon auszugehen, dass auch schon der Primärtumor Anteile des Nichtseminoms beinhaltete.

#### 4.8 Risikofaktoren und Prognose

Ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hodentumors prädisponiert zur Ausbildung eines Spätrezidivs (Gerl et al., 1997, Dieckmann et al., 2005). Insbesondere eine hohe initiale Tumorlast („bulky-disease“) erhöht das Risiko, ein Spätrezidiv zu entwickeln. In unserer Studie hatten allein 10 von dreizehn Patienten der NSGCT-Gruppe zum Beginn der Erkrankung ein metastasiertes Tumorleiden, darunter 6 Patienten im klinischen Stadium IIC.

Eine nicht oder nur unzureichend durchgeführte Residualtumorresektion in der Primärbehandlung begünstigt das Auftreten von retroperitonealen Metastasen (Baniel et al., 1995b). Die hohe Zahl unserer Patienten, die zum Zeitpunkt des Spätrezidivs ins Retroperitoneum metastasierten, lässt eine inkomplett durchgeführte RPLND vermuten. In diesem Zusammenhang wird in der Literatur von einem „inadäquat kontrollierten Retroperitoneum“ gesprochen. So lag die Inzidenz des Spätrezidivs unter allen an der Indiana-Universität primär lymphadenektomierten Patienten über einen Zeitraum von 24 Jahren bei unter 0,6% (Baniel et al., 1995).

Ein wesentlicher prädisponierender Faktor, der zum Auftreten eines Spätrezidivs beitragen kann, ist eine inadäquate Primärtherapie (Baniel et al., 1995b; Albers et al., 1998). In unserer Studie erhielten fünf Patienten aus der NSGCT-Gruppe ein von dem heute üblichen PEB-Regime abweichendes Schema. Diese Abweichungen sind allerdings nicht als Therapiefehler zu werten, da sie zum Zeitpunkt der Applikation als adäquat galten. In einem Fall wurde

aufgrund eines später korrigierten Histologiebefundes, zunächst in Annahme eines Seminoms eine Carboplatin-Monotherapie verabreicht.

In der Studie von Baniel et al. (1995b) konnte keines der klinischen Charakteristika des Primärtumors als Risikofaktor für das Auftreten des Spätrezidivs identifiziert werden. Weder initiales Tumorstadium, Histologie des Primärtumors noch die Höhe der Tumormarker korrelierten mit der Wahrscheinlichkeit, ein Spätrezidiv zu entwickeln.

Gerl et al. (1997) konnte in seiner Studie nachweisen, dass Patienten mit einem Frührezidiv, also einem Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb der ersten beiden Jahren nach Primärtherapieabschluss, ein höheres Spätrezidivrisiko tragen. Diesen Beweis konnten wir in unserer Studie nicht führen, da alle neunzehn Patienten erstmalig zwei oder mehr Jahre nach der Primärtherapie rezidierten (reine Spätrezidive).

Zusammenfassend lassen sich anhand unserer erhobenen und der bisher veröffentlichten Daten prädisponierende Faktoren für ein Spätrezidiv formulieren.

Patienten haben ein höheres Risiko, ein Spätrezidiv zu entwickeln, wenn

1. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Primärerkrankung ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt, insbesondere Patienten mit einer intermediären oder schlechten Prognose nach der IGCCCG-Klassifikation
2. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Primärerkrankung die applizierte Chemotherapie nicht den üblichen Standards entspricht (inadäquate Chemotherapie)
3. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Primärerkrankung eine inkomplette residuale Tumorresektion durchgeführt wird (inadäquate residuale Tumorresektion).

#### **4.9 Therapie und Heilungsraten**

Seminomatöse Spätrezidive treten in der Regel in typischer Lokalisation im Verlauf der lymphatischen und hämatogenen Metastasierung auf. Die etablierte Therapie ist zur Zeit die Polychemotherapie mit 3 Zyklen PEB, die in der Regel zur kompletten Remission führt. Offensichtlich betrifft die in der Literatur beschriebene Chemotherapieresistenz vor allem auf

nichtseminomatöse und weniger auf die seminomatösen Spätrezidive zu. In unserer Studie konnten 5 von 6 Patienten aus der SGCT-Gruppe mittels einer Chemotherapie mit PEB in einen NED-Status überführt werden.

Therapiestrategien der nichtseminomatösen Spätrezidive unterscheiden sich erheblich von denen der Primärbehandlung des Hodentumors. Ursächlich für diese Diskrepanz ist die unterschiedliche Biologie des Spätrezidivs. Spätrezidive sind überwiegend chemotherapieresistent, so dass die chirurgische Resektion in der Behandlung dieser Tumore im Vordergrund steht (George et al., 2003).

Die Chemoresistenz der Spätrezidive haben mehrere Autoren hervorgehoben (Baniel et al., 1995b; Dieckmann et al., 2005; George et al., 2003; Gerl et al., 1997). Dennoch scheint für einige Patienten eine Chemotherapie sinnvoll zu sein. Patienten, die keine Chemotherapie in ihrer Primärbehandlung erhalten haben, können von einer primären Chemotherapie zum Zeitpunkt des Spätrezidivs profitieren. Umgekehrt hat für Chemotherapie vorbehandelte Patienten eine operative Therapie Priorität (George et al., 2003). Bei therapieresistenten Tumoren ist im Einzelfall die Durchführung einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellseparation zu erwägen.

An der Urologischen Universitätsklinik Bonn erhielt die Mehrzahl der Patienten eine Kombination aus einer operativen Resektion des Spätrezidivs und einer Chemotherapie. Unter dieser Therapie erreichten 13 von neunzehn Patienten (68 %) einen NED-Status.

Die Bedeutung der radikalen Resektion des Befundes wird von George et al. (2003) hervorgehoben. In seiner Arbeit erreichten 43 von 49 Patienten (88 %) durch eine primäre Operation einen vorübergehenden NED-Status, 20 von ihnen (47 %) blieben tumorfrei.

Indikationen für eine primäre Operation sind negative Tumormarker und lokalisierte, resektable Tumorbezirke (George et al., 2003; Gerl et al., 1997). Da diese Eigenschaften auf das Teratom zutreffen, muss die alleinige Therapie des Teratoms die chirurgische Resektion sein. Obwohl das Teratom als primär benigne einzuschätzen ist, gehen vom ihm Gefahren durch den kompromittierenden Charakter bis hin zur Irresektabilität und eine mögliche sogenannte maligne Transformation zu primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET) aus (Hartmann et al., 1997).

Patienten mit nicht-teratomatösem Tumor und dem Hinweis auf ein vitales Karzinom sollten zunächst eine Chemotherapie erhalten, mit dem Ziel, eine Tumorverkleinerung („down-staging“) vor einer anschließenden Operation zu erreichen (George et al., 2003).

Oldenburg et al. (2006) empfiehlt eine prätherapeutische Biopsie des Rezidivs, um von ihr abhängig die entsprechende Therapieform festzulegen.

Der Therapieerfolg hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens nach einem Spätrezidiv liegt im Mittel bei 26 – 68 % (Baniel et al., 1995b; Sheinfeld et al., 1998; Lipphardt und Albers, 2004; George et al., 2003; Dieckmann et al., 2005).

Tabelle 35

Krankheitsfreies Überleben nach der Behandlung eines Spätrezidivs im Literaturvergleich

Autor	Gesamtzahl	Anzahl der Pat. mit NED	in %	Median f/u (Monate)
<b>Baniel et al. (1995b)</b>	81	21	26	56
<b>Sheinfeld et al. (1998)</b>	50	21	42	42
<b>Lipphardt und Albers (2004)</b>	19	13	68	12
<b>George et al. (2003)</b>	83	38	46	24
<b>Dieckmann et al. (2005)</b>	122	77	64	k.A.

#### 4.10 Neue Definition des Spätrezidivs

Anhand unserer Ergebnisse und unter Berücksichtigung der bisher veröffentlichten Literatur können wir die Definition der Spätrezidive im Hinblick auf prognostische Aspekte spezifizieren.

Unsere Daten weisen daraufhin, dass Spätrezidive nur solche sind, die zum Zeitpunkt der Primärtherapie eine Chemotherapie und gegebenenfalls zusätzlich eine Operation erhalten haben. Seminomatöse Spätrezidive, die vorwiegend ins Mediastinum metastasieren, gehören strenggenommen nicht zu den typischen Spätrezidiven, da ihre Metastasierungslokalisation nicht von der primären Behandlung (Radiatio) erfasst wurde und daher zu erwarten ist.

Hinzukommt eine bessere Ansprechrate auf eine eingeleitete Therapie für die Patienten der SGCT-Gruppe. Nichtseminomatöse Spätrezidive sprechen wesentlich schlechter auf eine Therapie an und sind daher als gefährlicher einzustufen.

Daher gilt: typische Spätrezidive sind Rezidive, die nach zwei oder mehr Jahren nach Abschluss der Primärbehandlung bei Patienten auftreten, die einen nichtseminomatösen Primärtumor hatten und eine Chemotherapie in der initialen Behandlung erhalten haben.

#### **4.11 Rückschlüsse auf die Primärtherapie**

Häufige Ursachen der Rezidiventstehung sind inadäquate Therapien, insbesondere Therapieverzögerungen und chirurgisch vermeidbare Fehler (Albers und Dommer, 1998). Daher erlangt die richtige Primärbehandlung mit korrektem initialen Staging und adäquater stadienadaptierter Primärtherapie eine große Bedeutung.

Die Residualtumorresektion (RTR) nach applizierter Chemotherapie in der Primärbehandlung des Hodentumors wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Überwiegend Einigkeit besteht bei der Indikation der RTR bei Patienten mit teratomatösen Bestandteilen im Orchiectomiepräparat. Hier liegen zumeist schon chemotherapie-resistente teratomatöse, resektable Metastasen vor. Loehrer et al. (1986) hält eine Residualtumorresektion nach einer Chemotherapie bei fehlendem Teratomnachweis, bei negativen Tumormarkern und einer durch die Bildgebung nachgewiesenen Tumorverkleinerung von über 90 % für nicht erforderlich. Demgegenüber steht eine Arbeit von Fossa et al. (1989), die in über 20 % der Fälle vitales Tumorgewebe in Tumorresektaten nachweisen konnte. Das Patientenkollektiv erfüllte die oben genannten Kriterien.

Gerl et al. (1997) betont in seiner Arbeit, dass kein Patient, der initial mit einer Residualtumorresektion und einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurde, ein Spätrezidiv entwickelt hat. Bei der norwegischen Arbeitsgruppe um Oldenburg et al. (2006) findet man eine ähnliche Argumentation. Er führt die niedrige Inzidenz des Spätrezidivs an seinem Institut auf die routinemäßig durchgeführte RTR nach einer präoperativ applizierten Chemotherapie zurück. Ist der Tumor resektabel, muss eine Resektion angestrebt werden.

#### **4.12 Rückschlüsse auf die Nachsorge**

Die Bedeutung einer intensiven Nachsorge in der Behandlung von Patienten mit einem Hodentumor ist groß. Ziel der Nachsorge ist es, ein Rezidiv nach erfolgreicher Primärbehandlung möglichst frühzeitig zu erkennen, um unverzüglich eine Therapie einleiten zu können. Der Vorteil einer möglichst frühen Rezidivdiagnose ist das zu diesem Zeitpunkt geringere Tumervolumen und infolgedessen die bessere Resektabilität des Rezidivs (George et al., 2003).



Besonderen Stellenwert hat das Erkennen von asymptomatischen Patienten. Nur durch standardisierte Nachsorgeuntersuchungen, insbesondere durch Bestimmung des Tumormarkers AFP, kann ein Tumorrezidiv bei diesen Patienten festgestellt werden. Unabdingbare Bestandteile der Nachsorge sind neben der klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung, bildgebende Verfahren. Die Computertomographie ermöglicht die Detektion von retroperitonealen oder mediastinalen Metastasen. Bei Patienten mit geringeren Rezidivrisiko kann zur Vermeidung einer erhöhten Strahlenexposition eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen durchgeführt werden (Pottek und Dieckmann, 2005).

Die generelle Nachsorgeempfehlung für Hodentumorkranken sieht ein individuell an das Primärstadium angepasstes Schema vor. Besonders kurze Nachsorgeintervalle müssen in den ersten beiden Jahren eingehalten werden, ist doch in dieser Zeit die Rezidivrate am höchsten. Die Nachsorgeperiode sollte fünf Jahre dauern.

In der Literatur findet man unterschiedliche Empfehlungen bezüglich einer adäquaten Nachsorge für Spätrezidivpatienten. Es existieren dabei kontroverse Ansichten über ihre Dauer und Umfang.

Dieckmann et al. und Gerl et al. (1997) plädieren für jährliche Untersuchungen für mindestens 10 Jahre, wohingegen George et al. (2003) eine lebenslange Nachsorge favorisieren. Diese Empfehlung gründet auf der Erkenntnis von Baniel et al. (1995b), dass jeder Hodentumorkranke ein potentiell hohes Risiko trägt, ein Rezidiv zu entwickeln. Seminompatienten müssen nach Meinung von Shahidi et al. (2002) nur in den ersten fünf Jahren nachgesorgt werden, da diese Gruppe ein wesentlich niedriges Risiko trägt, ein Spätrezidiv zu entwickeln.

Geldart et al. (2006) plädiert für ein lebenslanges Nachsorgeschema mit einer Abdomen-Computertomographie in 5-Jahres Abständen, insbesondere für Patienten mit einem Zustand nach Teratom-Resektion und für Patienten, die wegen eines inoperablen Befundes chemotherapiert wurden.

In jedem Fall müssen die Patienten über mögliche Symptome wie Rückenschmerzen, Dyspnoe und tastbare Schwellungen in der supraklavikulären Region aufgeklärt werden (Gerl et al., 1997).

In den „Guidelines“ der European Association of Urology werden folgende Empfehlungen bezüglich einer stadien- und risikoadaptierten Nachsorge nach einer kurativen Therapie eines Hodentumors gegeben (Albers P. et al, 2005):

Tabelle 36

Nachsorgeschema für SGCT-Stadium I im Überwachungsprotokoll

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4.-5. Jahr	6.-10. Jahr
Klinische Untersuchung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
Tumormarker-Bestimmung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
Röntgen-Thorax	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
CT-Abdomen	4 mal	4 mal	2 mal	1 mal / Jahr	wenn indiziert
Abdomen-Sonographie	nicht verlangt	nicht verlangt	2 mal	1 mal / Jahr	wenn indiziert

Tabelle 37

Nachsorgeschema für SGCT-Stadium I nach Bestrahlung oder Chemotherapie

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4.-5. Jahr
Klinische Untersuchung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr
Tumormarker-Bestimmung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr
Röntgen-Thorax	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal / Jahr
CT-Abdomen	1 mal	1 mal	wenn indiziert	wenn indiziert
Abdomen-Sonographie	1 mal	1 mal	1 mal	wenn indiziert

Tabelle 38

Nachsorgeschema für SGCT-Stadium IIA und IIB nach Bestrahlung

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	Folgejahre
Klinische Untersuchung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
Tumormarker-Bestimmung	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
Röntgen-Thorax	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
CT-Abdomen-/Becken	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert
CT-Thorax	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert

Tabelle 39

Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium I mit Überwachungsstrategie

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr	6.-10. Jahr
<b>Klinische Untersuchung</b>	monatlich	4-6 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>Tumormarker-Bestimmung</b>	9-12 mal	4-6 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>Röntgen-Thorax</b>	9-12 mal	4-6 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>CT-Abdomen</b>	3-4 mal	2 mal	1 mal / Jahr	wenn indiziert

Tabelle 40

Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium I nach RPLND oder adjuvanter Chemotherapie

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr	6.-10. Jahr
<b>Klinische Untersuchung</b>	6 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>Tumormarker-Bestimmung</b>	6 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>Röntgen-Thorax</b>	6 mal	3 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr
<b>CT-Abdomen</b>	2 mal	1 mal	wenn indiziert	wenn indiziert
<b>Abdomen-Sonographie</b>	2 mal	2 mal	2 mal / Jahr	1 mal / Jahr

Tabelle 41

Nachsorgeschema für NSGCT-Stadium IIA und IIB nach RPLND und Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	Folgejahre
<b>Klinische Untersuchung</b>	6 mal	4 mal	2 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>Tumormarker-Bestimmung</b>	6 mal	4 mal	2 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>Röntgen-Thorax</b>	6 mal	4 mal	2 mal	2 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>CT-Abdomen</b>	1 Ausgangs-CT	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert
<b>Abdomen-Sonographie</b>	2 mal	2 mal	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert

Tabelle 42

Nachsorgeschema für fortgeschrittene SGCT und NSGCT ( $\geq$ IIC)

Prozeduren	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	Folgejahre
<b>Klinische Untersuchung</b>	12 mal	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>Tumormarker-Bestimmung</b>	12 mal	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>Röntgen-Thorax</b>	12 mal	6 mal	4 mal	3 mal	2 mal	1 mal / Jahr
<b>CT-Abdomen/-Becken</b>	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert
<b>CT-Thorax</b>	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert
<b>CT-Schädel</b>	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert	wenn indiziert

Eine intensive Nachsorge hat nicht nur die Rezidiverkennung zum Ziel, sondern auch die Detektion etwaiger Zweitneoplasien und Spätkomplikationen vorangegangener Therapien (Vaughn et al., 2002). Typische Zweitmalignome sind Tumore des Gastrointestinal- und des Urogenitaltraktes. Periphere Polyneuropathien, kardiovaskuläre Ereignisse und Azoospermien

können im Rahmen von therapiebedingten Spätkomplikationen auftreten (Pottek und Dieckmann, 2005).

Zudem ist ein Augenmerk auf den kontralateralen Hoden zu richten bei einem 5 %-igen Risiko, einen kontralateralen Hodentumor zu entwickeln (Dieckmann et al., 1986). Für den Fall, dass der kontralaterale Hoden nicht schon durch eine Probeexzision zum Zeitpunkt der Ablatio testis des tumortragenden Hodens untersucht wurde, werden in der Literatur jährliche Sonographien des kontralateralen Hodens empfohlen (Leibovitch et al., 1999).

## 5 Zusammenfassung

Als Spätrezidiv des Hodentumors wird ein Rezidiv bezeichnet, das nach mehr als zwei Jahren nach Abschluss der Primärbehandlung auftritt. Voraussetzung für ein reines Spätrezidiv ist nach unserer neuen Definition die Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zum Zeitpunkt der Primärdiagnose. Spätrezidive der Nichtseminom-Gruppe haben ein aggressiveres tumorbiologisches Verhalten und sind daher die prognostisch ungünstigen Spätrezidive. Lediglich die rein teratomatösen Spätrezidive nach Chemotherapie machen hierbei eine Ausnahme. Seminomatöse Spätrezidive sind viel seltener und treten üblicherweise nach Bestrahlung außerhalb des Strahlenfelds auf. Damit sind sie gut behandelbar und können nicht wie die Nichtseminome mit stattgehabter Chemotherapie als prognostisch ungünstig eingestuft werden. Seminomatöse Spätrezidive sind nur dann den Nichtseminom-Spätrezidiven gleichzusetzen, wenn die Initialtherapie eine Chemotherapie beinhaltete.

Mit einer Frequenz von 2 – 6 % ist das Spätrezidiv des Hodentumors selten. In unserer Analyse lag die Häufigkeit bei 5,9 %. Das mittlere Erkrankungsalter in unserer Studie war 40 Jahre in der Seminom-Gruppe, 37 Jahre in der Nichtseminom-Gruppe. Das Intervall zwischen erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie und Auftreten des Spätrezidivs lag im Mittel bei 71 Monaten.

Spätrezidive unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer Tumorbiologie vom Primärtumor. Charakteristisch für diese Tumorentität ist ein langsames Tumorwachstum und eine Chemotherapieresistenz, so dass die Heilungsraten mit 25 – 50 % deutlich niedriger liegen als die des Primärtumors.

Typische Lokalisationen des Spätrezidivs sind das Retroperitoneum, das Mediastinum und die Lunge. Acht von 19 Patienten (42 %) aller Spätrezidiv-Patienten unseres Kollektivs hatten retroperitoneale Metastasen. Einen hohen Stellenwert in der Diagnostik des Spätrezidivs hat der Tumormarker alpha-Fetoprotein. Häufig ist eine Markererhöhung ein erster diagnostischer Hinweis. In nahezu der Hälfte aller Spätrezidiv-Patienten in der Nichtseminom-Gruppe unserer Analyse war der Tumormarker alpha-Fetoprotein erhöht.

Zu den Risikogruppen zählen Patienten mit einer initialen hohen Tumorlast, sowie Patienten, die primär keine retroperitoneale Lymphadenektomie erhalten haben.

Aufgrund des schlechten Ansprechens auf eine Chemotherapie, hat die chirurgische Resektion Priorität in der Behandlung des Spätrezidivs. Bei Patienten mit Karzinom-Nachweis in der Spätrezidivhistologie erscheint die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie in Einzelfällen (nicht komplett resektable Befunde) sinnvoll. In unserer Analyse konnten 13 von

19 Patienten (68 %) durch eine Kombination aus Chemotherapie und chirurgischer Resektion einen no-evidence-of-disease-Status (NED) erreichen. Teratome sind chemotherapierefraktär und müssen frühzeitig vor einer drohenden Inoperabilität operativ entfernt werden.

Die Nachsorge des Hodentumorpatienten sollte über fünf Jahre hinaus und mindestens zehn Jahre andauern. Einige Autoren empfehlen sogar eine lebenslange Nachsorge.

## 6 Literaturverzeichnis

Albers P, Weißbach L.  
Maligne Hodentumoren.

In: Zeller WJ, Hausen H zur, Hrsg.. Onkologie: Grundlagen-Diagnostik-Therapie-Entwicklungen. Lansberg/Lech: ecomed – Losebl.-Ausgab., 1997: 1-13

Albers P, Dommer K, Müller SC.  
Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie.  
Urologe A 1998; 37: 625-628

Albers P, Siener R, Kliesch S, Weißbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M.  
Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial.  
J Clin Oncol 2003; 8: 1505-1512

Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G.  
Guidelines on testicular cancer.  
Eur Urol 2005; 48: 885-894

Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF.  
Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors.  
Cancer 1991; 67: 28-32

Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP.  
Late relapse of clinical stage I testicular cancer.  
J Urol 1995a; 154: 1370-1372

Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH.  
Late relapse of testicular cancer.  
J Clin Oncol 1995b; 13: 1170-1176

Berndt H, Berndt R.  
Inzidenz und Mortalität an bösartigen Neubildungen der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane in der DDR.  
Urologe A 1982; 21: 185-189

Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn LH, Roark P, Turner S, Greco FA.  
Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors.  
J Clin Oncol 1986; 4: 400-407

Blom J.  
Late recurrence of testicular tumor.  
J Urol 1974; 112: 211

Borge N, Fossa SD, Ous S, Stenwig AE, Lien HH.  
Late recurrence of testicular cancer.  
J Clin Oncol 1988; 6: 1248-1253

Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G.  
Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer.  
Eur J Cancer 1980; 16: 1367-1372

Chabner BA, Canellos GP, Plweny CL, DeVita VT.  
Late recurrence in long-term survivors of testicular tumor.  
N Engl J Med 1972; 287: 413

DeLeo MJ, Greco FA, Hainsworth JD, Johnson DH.  
Late recurrences in long-term survivors of germ-cell neoplasms.  
Cancer 1988; 62: 985-988

Depue RH, Pike MC, Henderson BE.  
Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer.  
JNCI 1983; 71: 1151-1155

Dieckmann KP, Boeckmann W, Brosig W, Jonas D, Bauer HW.  
Bilateral testicular germ cell tumors. Report of nine cases and review of the literature.  
Cancer 1986; 57: 1254-1259

Dieckmann KP und Pichlmeier U.  
The prevalence of familial testicular cancer.  
Cancer 1997; 80: 1954-1960

Dieckmann KP, Albers P, Classen J, De Wit M, Pichlmeier U, Rick O, Müllerleile U, Muczyk M.  
Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases.  
J Clin Oncol 2005; 173: 824-829

Dixon FJ, Moore RA.  
Atlas of Tumor Pathology: Tumours of the male sex organs.  
Fasc. 31b and 32. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1952

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihle R, Rowland RG, Einhorn LH.  
The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University Experience (1965-1989).  
J Urol 1995; 153: 85-89

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.  
Pathology and Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours.  
IARC Press, Lyon 2004



Einhorn LH.

Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture.

Cancer Res 1981a; 41: 3275-3280

Einhorn LH.

Treatment of testicular cancer: a new and improved model.

J Clin Oncol 1990; 8: 1777

Einhorn LH, Williams SD, Birch R.

Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastin or etoposid.

N Engl J Med 1987; 316: 1435-1440

Einhorn LH, Williams SD, Troner M.

The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer.

N Engl J Med 1981b; 305: 727-731

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.

Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality und Prevalence Worldwide.

IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004.

Fossa SD, Aass N, Ous S, Hoie J, Stenwig AE, Lien HH, Paus E, Kaalhus O.

Histology of tumor residuals following chemotherapy in patients with advanced non-seminomatous testicular cancer.

J Urol 1989; 142: 1239-1242

Friedman NB, Moore RA.

Tumors of the testis.

The military surgeon 1946; 99: 573-593

George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, Gobbett TA, Heiber DJ, Heerema NA, Ramsey HC, Thurston VC, Jung SH, Shen J, Finch DE, Kelley MR, Einhorn LH.

Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis.

J Clin Oncol 2003; 21: 113-122

Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W.

Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy.

Ann Oncol 1997; 8: 41-47

Geier LJ, Volk SA, Weldon D, Redmond J.

Late relapse in testicular cancer after chemotherapy.

Lancet 1983; 1: 1049

Geldart TR, Gale J, McKendrick J, Kirby J, Mead G.

Late relapse of metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer: surgery is needed for cure.

BJU Int. 2006; 98: 353-358

- Giwerzman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Stakkebaek NE.  
Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study.  
J Urol 1987; 138: 1214-1216
- Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuzcyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C.  
Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors.  
Ann Oncol 1997; 8: 531-538
- Heimdal K, Olsson H, Treli S, Flodgren P, Borresen AL, Fossa SD.  
A segregation analysis of testicular cancer based on Norwegian and Swedish families.  
Br J Cancer 1997; 75: 1084-1087
- Höffken K, Scheulen ME, Behrendt H, Hornung G, Schmidt CG.  
Diagnostik und Stadieneinteilung der Hodentumoren.  
In: Höffken K, Schmidt CG (Hrsg.): Hodentumoren – Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Enke. 1988; Bd.2: 222-230
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group.  
International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers.  
J Clin Oncol 1997; 15: 594-603
- Javadpour N.  
Current status of tumor markers in testicular cancer.  
Europ Urol 1992; 241 Suppl: 34-36
- Kratzik C, Kuber W, Donner G, Lunglmayer G, Schmoller HJ.  
Impact of sonography on diagnosis of scrotal disease: a multicenter study.  
Eur Urol 1988; 14: 270-275
- Krege S, Kallund G, Ott T, Goepel M, Rübben H.  
Phase II Study: adjuvant single agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma.  
Eur Urol 1997; 31: 405-407
- Kuzcyk MA, Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Corvin S, Anastasiadis A, Machtens S, Merseburger A, Wegener G, Stenze A, Hartmann JT, Jonas U.  
Late relapse after treatment for nonseminomatous testicular germ cell tumors according to a single center-based experience.  
World J Urol 2004; 22: 55-59
- Leibovitch I, Ramon J, Hayman Z.  
Annual ultrasonographic (US) screening of the remaining testis following unilateral radical orchiectomy for testicular germ cell tumor (GCT). A prospective multicenter study.  
J Urol 1999; 161(Suppl.): 183.abstract 708
- Lipphardt ME, Albers P.  
Late relapse of testicular cancer.  
World J Urol 2004; 22: 47-54

Loehrer PJ, Hui S, Clark S, Seal M, Einhorn LH, Williams SD, Ulbright T, Mandelbaum I, Rowland R, Donohue JP.

Teratoma following cisplatin-based chemotherapy for NSGCT: a clinicopathological correlation.

J Urol 1986; 135: 1183-1189

Maatman T, Bukowski RM, Monte JE.

Retroperitoneal malignancies several years after initial treatment of germ cell cancer of the testis.

Cancer 1984; 54: 1962-1965

McKiernan JM, Goluboff ET, Liberson GL, Golden R, Fisch H.

Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995.

J Urol 1999; 162: 361-363

Melicow, MM.

Classification of tumors of testis: A clinical and pathological study based on 105 primary and 13 secondary cases in adults, and 3 primary and 4 secondary cases in children.

J Urol 1955; 73: 547-574.

Mellin P, Behrendt H, Hossfeld DK.

Tumoren des Hodens, des Nebenhodens und der Hodenhüllen.

In: Hohenfellner R, Zingg EJ (Hrsg.): Urologie in Klinik und Praxis. Band I 1982; 637-657. Stuttgart: Thieme

Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM.

The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors.

Am J Surg Path 2000; 24: 257-264

Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Harras A, Devesa SS, Edwards BK.

SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990.

NCI, National Institutes of Health, Bethesda MD 1993; No. 93-2789

Moss AR, Osmond D, Baccetti P, Torti FM, Gurgin V.

Hormonal risk factors in testicular cancer. A case control study.

Am J Epidemiol 1986; 124: 39-52

Mostofi FK, Sesterhenn IA.

Pathology of germ cell tumors of the testes.

Adv Biosci 1993; 91: 153-158

Mostofi FK, Price EB.

Atlas of Tumor Pathology 2nd series: Tumors of the male genital system.

Fasc. 8. Washington 1973. Armed Forces Institute of Pathology.

Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, Bajorin DF, Lara PN, Einhorn L, Mazumdar M, Bosl GJ.

Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors.

J Clin Oncol 2007; 25: 247-256

Nicholson PW, Harland SJ.  
Inheritance and testicular cancer.  
Br J Cancer 1995; 71: 421-426

Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fossa SD.  
Late recurrence of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades.  
Brit J Cancer 2006; 94: 820-827

Olie RA, Looijenga LHJ, Boerrigter L, Top B, Rodenhuis S, Langeveld A, Mulder M, Oosterhuis JW.  
KRAS mutations in testicular germ cell tumors: Incidence and possible biological implications.  
Genes Chromosomes Cancer 1995; 12: 110-116

Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP, MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators.  
Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial.  
Lancet 2005; 366: 293-300

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J.  
Cancer incidence in five continents, Volume VII.  
Lyon: IARC Scientific Publications, 1997: 143

Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl W.  
Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial.  
J Clin Oncol 1996; 14: 441-448

Pottek TS, Dieckmann KP.  
Nachsorge beim Hodentumor lohnt sich.  
Urologe 2005; 44: 1024-1030

Rapley, EA, Hockley S, Warren W, Johnson L, Huddart R, Crockford G, Forman D, Leahy MG, Oliver DT, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Heidenreich A, Geczi L, Bodogri I, Olah E, Ormiston WJ, Daly PA, Looijenga LH, Guilford P, Aass N, Fossa SD, Heimdal K, Tjulandin SA, Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Einhorn L, Weber BL, McMaster M, Greene MH, Bishop DT, Easton D, Stratton MR.  
Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours.  
Br J Cancer 2004; 90: 2397-2401

Richter HJ, Nikodem TH.  
Zur Pathologie der testikulären Keimzelltumoren.  
In: Höffken K, Schmidt CG (Hrsg.): Hodentumoren-Diagnostik und Therapie. Bd. 2; 1-21. Stuttgart: Enke. 1988

- Schmidtberger H, Bamberg M, Meisner C.  
Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 321-326
- Schmoll HJ.  
Biology and treatment of testicular cancer: The role of haematopoietic growth factors.  
Thousand Oaks 1993. Basel: Amgen-Roche
- Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, Nichols J, Horwich A, Huddart RA.  
Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and complications for management.  
Cancer 2002; 95: 520-530
- Sheinfeld J, Herr HW.  
Role of surgery in management of germ cell tumor.  
Semin Oncol 1998; 25: 203-209
- Shelley MD, Burgon K, Mason MD.  
Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review.  
Cancer Treat Rev 2002; 28: 237-253
- Sobin LH, Wittekind C.  
UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th Edition.  
New York: Wiley-Liss 2002;
- Terebello HR, Taylor G, Brown A, Martin N, Stutz FH, Blom J, Geier L.  
Late relapse of testicular cancer.  
J Clin Oncol 1983; 1: 566-571
- Warde P, Gospodarowicz MK.  
Surveillance in stage I testicular seminoma: an overview.  
In: Jones WG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK, Hrsg.. Germ Cell Tumours IV.  
London Paris Sydney: Libbey, 1998: 115-120
- Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D et al.  
Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance.  
J Clin Oncol 2002; 20: 4448-4452
- Weißbach L, Boedefeld EA, Seber S.  
Hodentumoren: Frühzeitige Diagnose und stadiengerechte Therapie sichern den Erfolg.  
Dt. Ärzteblatt 1985; 82: 1340-1350
- Weißbach L, Bussar-Maatz R.  
Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.  
Urologe [A] 1996; 35: 163-173
- Weißbach L, Albers P.  
Hodentumoren.  
In: Rübber H, Hrsg.. Uroonkologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2001: 361-467

- Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M.  
Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study.  
Int J Cancer 1996; 66: 627-631
- Wilkinson TJ, Colls BM, Schluter PJ.  
Increased incidence of germ cell testicular cancer in New Zealand Maoris.  
Br J Cancer 1992; 65: 769-771
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ.  
Treatment for disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide.  
N Engl J Med 1987; 316: 1435-1440
- Young YD, Javadpour N.  
Management of Stage 2 Nonseminomatous Testicular Cancer.  
In: Jadvour N Hrsg.. Principles and Management of Testicular Cancer. New York: Thieme Inc. 1986; 243-249